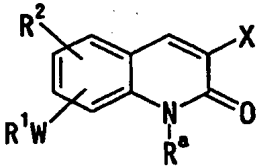


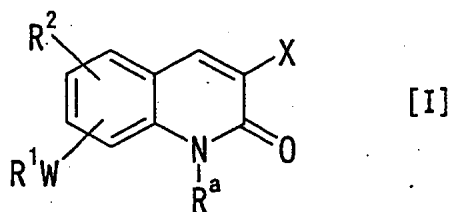
PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類7 C07D 215/48, 401/12, 405/12, C07H 15/203, A61K 31/47, 31/4709, 31/5355, 31/706, A61P 37/02, 37/08, 29/00		A1	(11) 国際公開番号 WO00/40562 (43) 国際公開日 2000年7月13日(13.07.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/07398 (22) 国際出願日 1999年12月28日(28.12.99) (30) 優先権データ 特願平11/3498 1999年1月8日(08.01.99) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本たばこ産業株式会社(JAPAN TOBACCO INC.)(JP/JP) 〒105-8422 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 稲葉隆之(INABA, Takashi)(JP/JP) 嘉屋徹道(KAYA, Tetsudo)(JP/JP) 岩村浩幸(IWAMURA, Hiroyuki)(JP/JP) 〒569-1125 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka, (JP) (74) 代理人 清水初志, 外(SHIMIZU, Hatsushi et al.) 〒300-0847 茨城県土浦市卸町1-1-1 関鉄つくばビル6階 Ibaraki, (JP)		(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, ID, IN, KR, NZ, US, VN, 欧州 特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 添付公開書類 国際調査報告書	
(54)Title: 2-OXOQUINOLINE COMPOUNDS AND MEDICINAL USES THEREOF (54)発明の名称 2-オキソキノリン化合物及びその医薬用途			
<div style="text-align: center;"> [I]</div> <div style="text-align: right; margin-top: 20px;">58 58 116</div>			
(57) Abstract 2-Oxoquinoline compounds represented by general formula [I] or medicinally acceptable salts thereof; and medicinal uses of both (wherein each symbol is as defined in the description). The compounds [I] and the salts act selectively on cannabinoid receptors, particularly peripheral ones, little have adverse effects on the central nervous system, and exhibit excellent immunosuppressive, anti-inflammatory and antiallergic activities, thus being useful as regulators against cannabinoid receptors (particularly peripheral cannabinoid receptors), and immunosuppressive, anti-inflammatory and antiallergic agents.			

一般式 [I]



(式中、各記号は明細書に記載のとおりである。)で表される2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩、及びその医薬用途。

本発明化合物 [I] 及びその医薬上許容される塩は、カンナビノイドレセプター、特に末梢型レセプターに選択的に作用し、中枢系の副作用が少なく、かつ優れた免疫抑制作用、抗炎症作用及び抗アレルギー作用を有する。よって、カンナビノイドレセプター (特に末梢型カンナビノイドレセプター) 調節剤、免疫抑制剤、抗炎症剤及び抗アレルギー剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	HR	クロアチア		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IL	イスラエル	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボワール	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IS	アイスランド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IT	イタリア	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	JP	日本	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	KE	ケニア	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KR	韓国	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク			RO	ルーマニア		

## 明細書

### 2-オキシキノリン化合物及びその医薬用途

#### 技術分野

本発明は、新規 2-オキシキノリン化合物及びその医薬用途に関する。また、ある種の 2-オキシキノリン化合物の新規用途に関する。より詳しくは、カンナビノイドレセプター、特に末梢型レセプターに選択的に作用し、中枢系の副作用が少なく、免疫調節作用、抗炎症作用及び抗アレルギー作用を有する新規 2-オキシキノリン化合物及びその医薬用途に関する。

#### 背景技術

従来、大麻成分としてカンナビノイドと呼ばれる一連の C、H、O からなる化合物群が知られている。このうちテトラヒドロカンナビノール (THC) が幻覚作用の主体であること、また、大麻草中に含有される主成分は  $\Delta^9$ -THC であることが知られている。この  $\Delta^9$ -THC は、運動失調、被刺激性の増大、制吐、鎮痛、体温低下、呼吸抑制、カタレプシー惹起作用、血管拡張作用、免疫抑制作用等の作用を有することが報告されている。

これら  $\Delta^9$ -THC の作用部位は、大別して、中枢神経系 (Devane 等, Mol Pharmacol. 1988, 34, 605-613; Hollister 等, Pharmacol. Rev., 1986, 38, 1-20; Renu 等, Prog. Drug Res., 1991, 36, 71-114) 及び末梢細胞系 (Nye 等, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1985, 234, 784-791; Flynn 等, Mol Pharmacol. 1992, 41, 736-742) に区分され、中枢神経系を介した作用の一部は医療への適用が報告されている。

一方、末梢細胞型レセプター、例えばマクロファージ上のレセプターの発見 (M

unnro 等, Nature, 1993, 365, 61-65) によって、免疫反応を調節することにより、抗炎症作用、抗アレルギー作用を有し、もとより免疫調節作用を併せ持つ、末梢細胞型レセプターのアゴニストの開発が進められている。

また、末梢細胞型カンナビノイドレセプターに選択的に作用する薬剤は、副作用となる体温低下、カタレプシー等の中枢作用を示さない、安全な薬剤となり得るため、特に、末梢細胞型レセプター選択的調節剤の開発が期待されている。

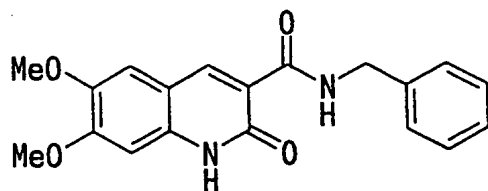
カンナビノイドレセプターのアゴニストとしては、ピラゾール誘導体 (特開平 6-73014 号公報、EP 656354 号、EP 658546 号)、THC 誘導体 (特開平 3-209377 号公報)、ベンゾオキサジン誘導体 (US 5112820 号)、インドール誘導体 (US 5081122 号)、脂肪酸誘導体 (WO 94/12466 号) 等が公知である。しかし、本発明化合物の特徴である 2-オキソキノリン化合物については知られていない。

また、化学構造の観点から見た場合、種々のキノリン誘導体について報告がなされている。

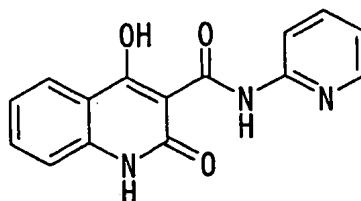
例えば、J. Pharm. Sci., 73, 11, 1652-1653 (1984) には中枢神経刺激剤として有用な 6, 7-ジメトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 ベンジルアミド (下記化合物 A) が示されている。また、Khim. Getrotsikl. Soedin., 8, 1101-1104 (1993) には抗炎症剤として有用な 4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (ピリジン-2-イル) アミド (下記化合物 B) が示され、Pharmaproject 等には roquinimex の名称で知られる 4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-メチル-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 N-メチル-N-フェニルアミド (下記化合物 C) が抗炎症剤、免疫抑制剤、抗リウマチ剤を含む種々疾患に用いられ得ることが示されている。

また、特公昭 47-14107 号には、中枢神経に作用する薬剤として 3-ベンゾイルアミノ-6, 7-ジメトキシ-2-(1H)キノロン (下記化合物 D)

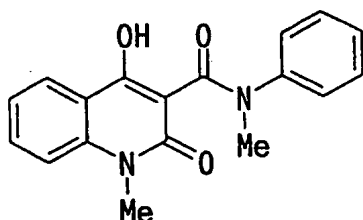
の合成法が開示されている。



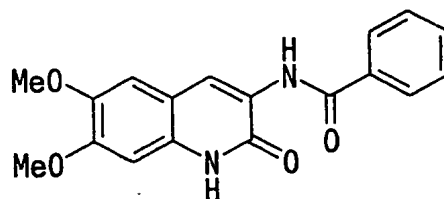
化合物A



化合物B



化合物C (roquinimex)



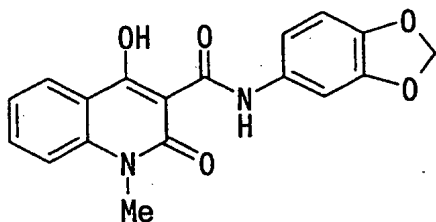
化合物D

また、Synthesis, 11, 1362-1364 (1995) には2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 シクロヘキシルアミドが開示され、特表平4-500373号には免疫調整剤として有用なキノリン化合物が開示されており、フランス国公開公報2377400号では鎮痛薬として有用なキノリン化合物が開示されており、再公表公報WO96/05166号には5-HT<sub>4</sub>受容体作動薬として有用なキノリン化合物が開示されている。

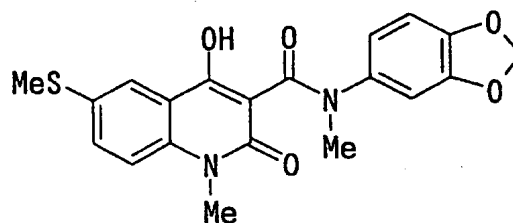
更に本発明化合物の特徴の一つである3, 4-メチレンジオキシフェニル基を有する2-オキソキノリン化合物として、特開昭57-171975号 (EP59698号) には、免疫系の活性を増大する化合物として、N-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソキノリン-3-カルボキサミド (下記化合物E) が開示されている。また、特表平6-506925号 (WO92/18483号) には、免疫調節作用、抗炎症作用、鎮痛作用を有する化合物として、1-メチル-2-オキソ-3-{N-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-メチルカルバモイル}-4

ーヒドロキシー6ーメチルチオー1, 2ージヒドロキノリン（下記化合物F）が開示されている。

しかし、これら文献には、本発明の2ーオキソキノリン化合物を教示する様な記載はなく、カンナビノイドレセプターが介在する作用機序に基づく薬理作用について示唆もない。



化合物E

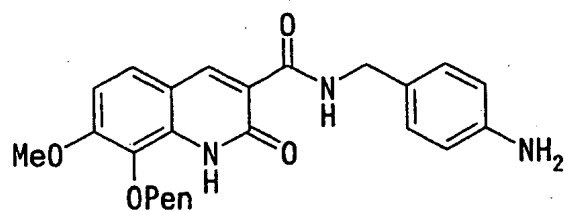


化合物F

ところで、WO 97/29079号には、カンナビノイドレセプターアゴニスト及びアンタゴニストとして、キノリン構造を有する化合物が、免疫調製剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤等として有用である旨が記載されている。

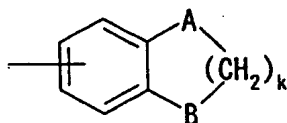
しかし、該文献に開示されるキノリン化合物は、単に水酸基で置換されたキノリンであって、本化合物のごとき2ーオキソキノリンを示唆する記載はみられない。

また、特開平11-80124号（WO 99/02499号）にも、カンナビノイドレセプターアゴニスト及びアンタゴニストを有効成分とする免疫調製剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤が記載されている。かつ、当該公報には、本発明化合物の特徴の一つである2ーオキソキノリン構造を有する化合物として7ーメトキシー2ーオキソー8ーベンチルオキシー1, 2ージヒドロキノリンー3ーカルボン酸（4ーアミノフェニル）アミド（化合物G）等が開示されている。



化合物G

より詳しく言えば、上記公報には、例えば上記化合物Gの他3化合物が具体的に開示されるに止まるものであって、本発明化合物の如き、本明細書中の一般式 [I] の  $R^a$  がアルキルである化合物、X が  $-\text{COOR}^b$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{OC}(=\text{Y})-\text{NR}^d-(\text{Alk}^b)_s-\text{R}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^e-\text{C}(=\text{Z})-(\text{NR}^f)_w-(\text{Alk}^e)_v-\text{R}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{OH}$  又は  $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^e\text{R}^{e'}$  (式中、各記号は本明細書の通り。) である化合物、X が  $-\text{CONR}^c-(\text{Alk}^a)_r-\text{R}$  であるとき  $\text{R}^e$  がアルキルである化合物、R が



(式中、各記号は本明細書の通り。) を有する化合物等は一切記載されていない。

なお、当該公報の再先の公開日は、1999年1月21日(WO99/02499号)であるのに対し、本出願の優先権主張日が、それ以前の平成11年1月8日であることに注意しなければならないだろう。

### 発明の開示

本発明の目的は、カンナビノイドレセプター、特に末梢型レセプターに選択的に作用する新規化合物、及びその医薬組成物を提供することである。

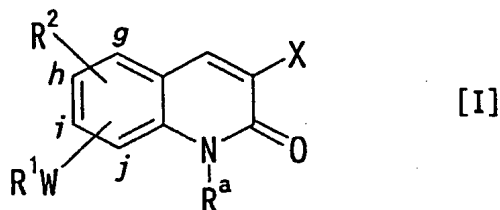
より詳細には、本発明の目的は、カンナビノイドレセプター、特に末梢細胞系レセプターに選択的に作用する一方、中枢神経系への作用(即ち、興奮、幻覚、運動失調、披刺激性の増大、体温低下、呼吸抑制、カタレプシー惹起作用、血圧

低下等の副作用)が少なく、毒性が低く、かつ免疫調節作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用等の治療効果を有する新規化合物、及びその医薬組成物を提供することである。

本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究した結果、カンナビノイドレセプター、特に末梢細胞系レセプターに選択的な親和性を有し、従ってカンナビノイドレセプターが関与することが知られている疾患領域、特に末梢細胞系組織が関与する疾患領域(免疫疾患、各種炎症、アレルギー性疾患等)における医薬品として有用な2-オキソキノリン化合物を見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は以下(1)～(27)のとおりである。

(1) 下記一般式[I]で表される2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター調節剤。



[式中、Wは-O-、-S(O)<sub>t</sub>-、-CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-、-NR<sup>5</sup>-、-NR<sup>5</sup>CO-、-CONR<sup>5</sup>-、-COO-又は-OCO- (式中、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを、R<sup>5</sup>は水素原子又はアルキルを、tは0又は1乃至2の整数を示す。)を示し、

R<sup>1</sup>は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示し、当該R<sup>1</sup>における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく、水素原子及びアルキルを除く各基はアルキルで置換されていてもよく、



$R^2$ は水素原子、アルキル、 $-OR^6$  (式中、 $R^6$ は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示す。)、 $-NR^7$ 、 $R^8$  (式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は同一又は異なってそれぞれ水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示すか、又は $R^7$ と $R^8$ が隣接する窒素原子と一緒にあってヘテロアリールを形成してもよい。)、又は $-(CH_2)_u-S(O)_uR^9$  (式中、 $R^9$ は水素原子、アルキル、アルケニル又はアルキニルを、 $u$ 及び $u'$ はそれぞれ独立して0又は1乃至2の整数を示す。)を示し、当該 $R^2$ における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく、水素原子及びアルキルを除く各基はアルキルで置換されていてもよく、

$R^9$ は水素原子又はアルキルを示し、

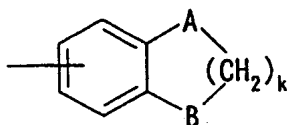
$X$ は $-COOR^b$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^c-(Alk^a)_r-R$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=Y)-NR^d-(Alk^b)_s-R$ 、 $-(CH_2)_q-NR^e-C(=Z)-(NR^f)_w-(Alk^c)_v-R$ 、 $-(CH_2)_p-OH$ 又は $-(CH_2)_q-NR^eR^{e'}$

{式中、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^f$ はそれぞれ独立して水素原子又はアルキルを示し、 $R^e$ 及び $R^{e'}$ はそれぞれ独立して水素原子又はアルキルを示すか、又は $R^e$ と $R^{e'}$ が隣接する窒素原子と一緒にあってヘテロアリールを形成してもよく、

$Alk^a$ 、 $Alk^b$ 及び $Alk^c$ はそれぞれ独立してアルキレン又はアルケニレンを示し、当該アルキレン及びアルケニレンはそれぞれ、水酸基、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキル (当該アルキルは、水酸基、アルコキシ又はアルキルチオで置換されていてもよい。) 又は $-CONR^{10}R^{11}$  (式中、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを示すか、又は $R^{10}$ と $R^{11}$

<sup>11</sup>が隣接する窒素原子と一緒にあってヘテロアリールを形成してもよい。)で置換されていてもよく、

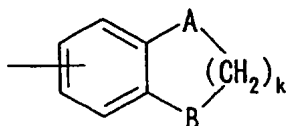
Rはアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ベンゼン縮合シクロアルキル又は



(式中、A及びBはそれぞれ独立して酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を示し、kは1乃至3の整数を示す。)を示し、当該アリール及びヘテロアリールはそれぞれ、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラルキルオキシ、ピリジル、ピペリジノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、アミノカルボニル、シアノ又はグルクロン酸残基で置換されていてもよく、当該シクロアルキルは水酸基、アルコキシ又は=Oで置換されていてもよく、当該ベンゼン縮合シクロアルキルは水酸基又はアルコキシで置換されていてもよく、

r、s、v及びwはそれぞれ独立して0又は1を示し、Y及びZはそれぞれ独立して窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を示し、p及びqはそれぞれ独立して1乃至4の整数を示す。}を示す。]

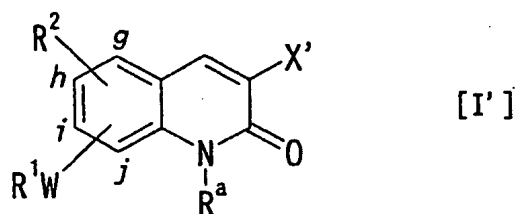
(2) Wが-O-であり、R<sup>1</sup>が水素原子又はアルキル(当該アルキルは前記の通りである。)であり、R<sup>2</sup>が-OR<sup>0</sup>(R<sup>0</sup>は前記の通りである。)であり、Rがアリール、ヘテロアリール又は



(ここで、アリール、ヘテロアリール、式中の各記号は前記の通りである。)であ

る(1)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター調節剤。

(3) 下記一般式[I']で表される2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。



[式中、Wは-O-、-S(O)<sub>t</sub>-、-CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-、-NR<sup>5</sup>-、-NR<sup>5</sup>CO-、-CONR<sup>5</sup>-、-COO-又は-OCO- (式中、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを、R<sup>5</sup>は水素原子又はアルキルを、tは0又は1乃至2の整数を示す。)を示し、

R<sup>1</sup>は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示し、当該R<sup>1</sup>における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく、水素原子及びアルキルを除く各基はアルキルで置換されていてもよく、

R<sup>2</sup>は水素原子、アルキル、-OR<sup>6</sup> (式中、R<sup>6</sup>は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示す。)、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> (式中、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は同一又は異なってそれぞれ水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示すか、又はR<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>が隣接する窒素原子と一緒にヘテロアリールを形成しても

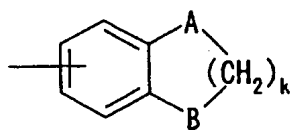
よい。)、又は $-(CH_2)_u-S(O)_uR^9$  (式中、 $R^9$ は水素原子、アルキル、アルケニル又はアルキニルを、 $u$ 及び $u'$ はそれぞれ独立して0又は1乃至2の整数を示す。)を示し、当該 $R^2$ における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく、水素原子及びアルキルを除く各基はアルキルで置換されていてもよく、

$R^a$ は水素原子又はアルキルを示し、

$X'$ は $-CONR^c-(Alk^a)_r-R$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=Y)-NR^d-(Alk^b)_s-R$ 又は $-(CH_2)_q-NR^e-C(=Z)-(NR^f)_w-(Alk^c)_v-R$

{式中、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 及び $R^f$ はそれぞれ独立して水素原子又はアルキルを示し、 $Alk^a$ 、 $Alk^b$ 及び $Alk^c$ はそれぞれ独立してアルキレン又はアルケニレンを示し、当該アルキレン及びアルケニレンはそれぞれ、水酸基、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキル (当該アルキルは、水酸基、アルコキシ又はアルキルチオで置換されていてもよい。) 又は $-CONR^{10}R^{11}$  (式中、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを示すか、又は $R^{10}$ と $R^{11}$ が隣接する窒素原子と一緒にあってヘテロアリアルを形成してもよい。) で置換されていてもよく、

$R$ はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ベンゼン縮合シクロアルキル又は



(式中、 $A$ 及び $B$ はそれぞれ独立して酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を示し、 $k$ は1乃至3の整数を示す。)を示し、当該アリール及びヘテロアリールはそれぞれ、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニル

オキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラルキルオキシ、ピリジル、ピペリジノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、アミノカルボニル、シアノ又はグルクロン酸残基で置換されていてもよく、当該シクロアルキルは水酸基、アルコキシ又は=Oで置換されていてもよく、当該ベンゼン縮合シクロアルキルは水酸基又はアルコキシで置換されていてもよく、

r、s、v及びwはそれぞれ独立して0又は1を示し、Y及びZはそれぞれ独立して窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を示し、p及びqはそれぞれ独立して1乃至4の整数を示す。}を示す。]

ただし、

(a)  $R^2$ が水素原子であるとき、 $WR^1$ は2-オキソキノリンのj位に置換するもとし、

(b) 1, 2-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-2-オキソ-N-(フェニルメチル)-3-キノリンカルボキサミド及びN-(1, 2-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-2-オキソ-3-キノリル)ベンズアミドを除く。

(4)  $R^a$ がアルキルである(3)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

(5)  $X'$ が $-\text{CONR}^c-(\text{Alk}^a)_r-\text{R}$ である(3)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

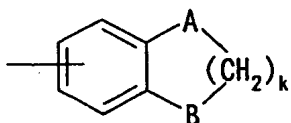
(6)  $R^c$ がアルキルである(5)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

(7)  $X'$ が $-(\text{CH}_2)_p-\text{OC}(=\text{Y})-\text{NR}^d-(\text{Alk}^b)_s-\text{R}$ 又は $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^e-\text{C}(=\text{Z})-(\text{NR}^f)_w-(\text{Alk}^c)_v-\text{R}$ である(3)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

(8) Wが-O-であり、 $R^1$ が水素原子又は炭素数1乃至3のアルキル(当該アルキルは、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、カルボキシル、

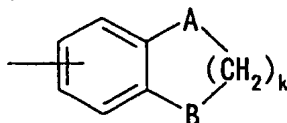
アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよい。)であり、 $R^2$ が $-OR^6$  {ここで、 $R^6$ が水素原子又は炭素数1乃至3のアルキル(当該アルキルは、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよい。)である} (3)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

(9)  $R$ がアリール、ヘテロアリール又は



(ここでアリール、ヘテロアリール、式中の各記号は前記の通りである。)である (3)乃至(8)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

(10)  $R$ が



(式中、各記号は前記の通りである。)である (3)乃至(8)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

(11)  $W$ が $-O-$ であり、 $R^2$ が $-OR^6$  (ここで、 $R^6$ が水素原子又はアルキルである。)である (3)乃至(10)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

(12)  $WR^1$ の置換位置がベンゼン環状の*j*位であり、 $R^2$ の置換位置がベンゼン環状の*i*位である (3)乃至(11)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

(13)  $Alk^a$ がアルキレンであり、 $r=1$ である(3)乃至(6)又は(8)乃至(12)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

(14) 7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-アミノフェニル) エチル] アミド及び7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノフェニル) アミドを除く(3)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

(15)  $W$ が $-O-$ であり、かつ $R^1$ がアルキルであり、かつ $R^2$ が $-OR^6$  (ここで、 $R^6$ がアルキルである。)であり、かつ $R^a$ が水素であり、かつ $X'$ が $-CONR^c-(Alk^a)_r-R$  (ここで、 $R^c$ が水素原子であり、かつ $Alk^a$ がメチレン、エチレン又はトリメチレンであり、かつ $r$ が0又は1であり、かつ $R$ がアリール又はヘテロアリールである。)である化合物を除く(3)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

(16)  $R$ がアリール (当該アリールは、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシルオキシ、ハロゲン原子、アラルキルオキシ、グルクロン酸残基で置換されていてもよい。)である(5)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

(17)  $R$ がフェニルを除くアリール、又はピリジルを除くヘテロアリールである(3)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

(18) 7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド (実施例3-1)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロ

キノリン-3-カルボン酸 (4-アミノベンジル) アミド (実施例 3-2)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-アミノフェニル) エチル] アミド (実施例 3-3)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノフェニル) アミド 塩酸塩 (実施例 3-4)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド (実施例 3-5)、8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド (実施例 3-6)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル] アミド (実施例 3-7)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド (実施例 3-8)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-ピリジルメチル) アミド (実施例 3-9)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピベリジノエチル) アミド (実施例 3-10)、

7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-モルホリノエチル) アミド (実施例 3-11)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3-ピリジルメチル) アミド (実施例 3-12)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジルメチル) アミド (実施例 3-13)、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-フェニルエチル) アミド (実施例 3-14)、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル]



ル] アミド (実施例 3-15)、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド (実施例 3-16)、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド 塩酸塩 (実施例 3-17)、8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド (実施例 3-18)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(2-フルオロフェニル) エチル] アミド (実施例 3-19)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(3-フルオロフェニル) エチル] アミド (実施例 3-20)、

7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) エチル] アミド (実施例 3-21)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-クロロフェニル) エチル] アミド (実施例 3-22)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-フェニルエチル) アミド (実施例 3-23)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-メチルベンジル) アミド (実施例 3-24)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-フルオロベンジル) アミド (実施例 3-25)、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド (実施例 3-26)、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド (実施例 3-27)、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミド(実施例3-28)、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロボキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3,4-メチレンジオキシベンジル)アミド(実施例3-29)、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロボキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-フェニルエチル)アミド(実施例3-30)、

7,8-ジメトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミド(実施例3-31)、7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミド(実施例3-32)、7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3,4-メチレンジオキシベンジル)アミド(実施例3-33)、7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-モルホリノエチル)アミド(実施例3-34)、8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3,4-メチレンジオキシベンジル)アミド(実施例3-35)、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミド(実施例3-36)、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル)アミド(実施例3-37)、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-モルホリノエチル)アミド(実施例3-38)、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-ピリジルメチル)アミド(実施例3-39)、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-フルオロベンジル)アミド(実施例3-40)、

1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミド(実施例3-41)、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミド(実施例3-42)、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミド(実施例3-43)、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-モルホリノエチル)アミド(実施例3-44)、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミド(実施例3-45)、7, 8-ジベンチルオキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミド(実施例3-46)、8-ヒドロキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミド(実施例3-47)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-ジヒドロキシベンジル)アミド(実施例3-48)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)アミド(実施例3-49)、1-O-{2-ヒドロキシ-5-[(7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリル)カルボニルアミノメチル]フェニル}グルコシド ウロン酸及び1-O-{2-ヒドロキシ-4-[(7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリル)カルボニルアミノメチル]フェニル}グルコシド ウロン酸(実施例3-50)、

5-[7-メトキシ-3-{(3, 4-メチレンジオキシベンジル)カルバモイル}-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-8-キノリルオキシ]ペンタン酸(実施

例 3-51)、5-[7-メトキシ-3-[(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル)カルバモイル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-8-キノリルオキシ]ペンタン酸(実施例 3-52)、8-(5-ヒドロキシベンチルオキシ)-7-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミド(実施例 3-53)、8-(5-ヒドロキシベンチルオキシ)-7-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)アミド(実施例 3-54)、8-(4-ヒドロキシベンチルオキシ)-7-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミド(実施例 3-55)、7-メトキシ-2-オキソ-8-(4-オキソベンチルオキシ)-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミド(実施例 3-56)、8-(3-ヒドロキシベンチルオキシ)-7-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミド(実施例 3-57)、7-メトキシ-2-オキソ-8-(3-オキソベンチルオキシ)-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミド(実施例 3-58)、8-(2-ヒドロキシベンチルオキシ)-7-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミド(実施例 3-59)、7,8-ジヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミド(実施例 4-1)、

8-ブトキシ-3-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン(実施例 5-1)、8-エトキシ-3-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン(実施例 5-2)、N-(4-フルオロフェニル)カルバミン酸(8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)メチルエステル(実施例 6-1)、N

ーピリジンー4-イルカルバミン酸 (8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) メチルエステル (実施例6-2)、3-ジメチルアミノメチル-8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン (実施例7-1)、8-ブトキシ-3-アミノメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン (実施例7-2)、8-エトキシ-7-メトキシ-3-モルホリノメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン (実施例7-3)、N-[(8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) メチル]-N'-(4-フルオロフェニル) ウレア (実施例8-1) 及びN-[(8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) メチル]-(4-ヒドロキシフェニル) アセトアミド (実施例8-2) からなる群より選ばれる(3)乃至(17)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

(19) 7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (実施例1-1)、7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (実施例1-2)、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (実施例1-3) 及び1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (実施例1-4) からなる群より選ばれる2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

(20) 7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例2-1)、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例2-2)、8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (実施例2-3)、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒ

ドロキノリン-3-カルボン酸(実施例2-4)、7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例2-5)、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例2-6)及び1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例2-7)からなる群より選ばれる2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

(21) 7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド(実施例3-60)又はその医薬上許容される塩。

(22) (3)乃至(21)のいずれかに記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる医薬組成物。

(23) (3)乃至(21)のいずれかに記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター調節剤。

(24) 末梢型カンナビノイドレセプターに選択的に作用する(3)乃至(21)のいずれかに記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる末梢型カンナビノイドレセプター調節剤。

(25) 免疫調整剤、自己免疫疾患治療剤、抗アレルギー剤及び抗炎症剤である(3)乃至(21)のいずれかに記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

(26) 抗炎症剤である(3)乃至(21)のいずれかに記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

(27) (1)または(2)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる抗炎症剤。

本明細書中で使用されている用語の意味については以下の通りである。

「アルキル」とは、炭素数1～10の直鎖状若しくは分枝鎖状のものであり、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、ヘプチル等が挙げられる。

$R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ においては、好ましくは炭素数1～7のものであり、 $R^6$ においてより好ましくは、炭素数1～6の直鎖状のアルキルであり、更に好ましくはメチルである。 $R^3$ 及び $R^4$ においては、好ましくは炭素数1～4のものである。 $R^1$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ においては、好ましくは炭素数1～6の直鎖状のアルキルであり、より好ましくはエチル、プロピル、ブチル又はペンチルであり、さらに好ましくはプロピル、ブチル又はペンチルであり、特に好ましくはペンチルである。 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ において好ましくは、炭素数1～4のものである。 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^{e'}$ 及び $R^f$ においては、好ましくは炭素数1～4のものであり、より好ましくはメチルである。

「アルケニル」とは、炭素数2～10の直鎖状若しくは分枝鎖状のものであり、具体的には、ビニル、アリル、クロチル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、ヘプテニル等が挙げられる。

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ においては、好ましくは炭素数2～7のものである。 $R^1$ においては、好ましくは炭素数4～7のものである。

「アルキニル」とは、炭素数2～10の直鎖状若しくは分枝鎖状のものであり、具体的には、エチニル、プロピニル、ブチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、ヘプチニル等が挙げられる。

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ においては、好ましくは炭素数2～7のものである。 $R^1$ においては、好ましくは炭素数4～7のものである。

$Alk^a$ 、 $Alk^b$ 及び $Alk^c$ における「アルキレン」とは、炭素数1～4の直鎖状若しくは分枝鎖状のものであり、具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン等が挙げられ、より好ましくは、メチレン又はエチレ

ンである。Alk<sup>a</sup>において特に好ましくはメチレンであり、Alk<sup>b</sup>及びAlk<sup>c</sup>において特に好ましくはメチレンである。

Alk<sup>a</sup>、Alk<sup>b</sup>及びAlk<sup>c</sup>における「アルケニレン」とは、炭素数2～4の直鎖状若しくは分枝鎖状のものであり、具体的には、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン等が挙げられる。

「アルコキシ」とは、そのアルキル部位が上記定義のアルキルのうち炭素数1～4のものであり、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、*t*-ブチルオキシ等が挙げられる。

「シクロアルキル」とは、炭素数3～8の単環式飽和の環状アルキルであり、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>においては、好ましくは炭素数3～6である。Rにおいては、好ましくは炭素数3～7のものであり、特に好ましくはシクロヘキシルである。

R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>における「シクロアルキルアルキル」とは、そのシクロアルキル部が上記定義のシクロアルキルのうち炭素数3～6のものであり、アルキル部が上記定義のアルキルのうち炭素数1～4のものである。具体的には、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロプロピルブチル等が挙げられる。

R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及びRにおける「アリール」とは炭素数6乃至16の芳香族炭化水素であり、具体的にはフェニル、ナフチル、ビフェニル、アントラセニル、インデニル、アズレニル、フルオレニル、フェナントレニル、ピレニル等が挙げられ、好ましくはフェニル又はナフチルであり、特に好ましくはフェニルである。

R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>12</sup>及びR<sup>13</sup>における「アリールアルキル」とは、そ



のアリール部が上記定義のアリールであり、そのアルキル部が上記定義のアルキルのうち炭素数1～4のものである。具体的には、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ナフチルメチル、ビフェニルメチル等が挙げられ、好ましくはベンジルである。

$R^1$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及びRにおける「ヘテロアリール」とは、水素原子で飽和されていてもよく、具体的には、ビリジル、ビリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、チエニル、ピロリル、ピロリニル、フリル、アゼビニル、ベンゾピラニル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1，8-ナフチリジル、1，7-ナフチリジル、1，6-ナフチリジル、1，5-ナフチリジル、ピリド[2，3-d]ビリミジル、チエノ[2，3-b]ビリジル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ビペリジル、ビペラジニル、モルホリル、ヒドロアゼビニル、ヒドロインドリル、ヒドロイソインドリル、ヒドロキノリル、ヒドロイソキノリル等が挙げられる。好ましくはビリジル、チエニル、ビペリジル、ビペリジノ、イミダゾリル、モルホリルであり、より好ましくはビリジル、ビペリジル、モルホリルであり、特に好ましくはビリジルである。

$R^6$ と $R^{6'}$ が「隣接する窒素原子と一緒に形成するヘテロアリール」とは、上記定義のヘテロアリールのうち、1つ以上の窒素原子を有するヘテロアリールである。具体的には、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ビペリジノ、ビペラジニル、モルホリノ、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、ピロリル、ピロリニル、インドリル、ヒドロアゼビニル、ヒドロインドリル、ヒドロイソインドリル、ヒドロキノリル、ヒドロイソキノリル等が挙げられ、好ましくはモルホリノ、ビペリジノ又はビペラジニルであり、特に好ましくはモル

ホリノである。

$R^7$ と $R^8$ 若しくは $R^{10}$ と $R^{11}$ が「隣接する窒素原子と一緒に形成するヘテロアリール」とは、上記定義の $R^e$ と $R^e'$ が「隣接する窒素原子と一緒に形成するヘテロアリール」と同義のものである。

$R^1$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ における「ヘテロアリールアルキル」とは、そのヘテロアリール部は上記定義のものであり、そのアルキル部は上記定義のアルキルのうち炭素数1～4のものである。具体的には、2-チエニルメチル、3-フリルメチル、4-ピリジルメチル、2-キノリルメチル、3-イソキノリルメチル等が挙げられ、好ましくは4-ピリジルメチルである。

$R$ における「ベンゼン縮合シクロアルキル」とは、そのシクロアルキル部が上記定義のシクロアルキルであり、具体的には、テトラヒドロナフタレン、インダン等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロナフタレンである。

$R^7$ 及び $R^8$ における「アシル」とは、カルボニルに上記定義のアルキル、上記定義のアリールが置換したものであり、具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ベンゾイル、ナフトイル等が挙げられる。

また、置換されていてもよい各基は、1個以上の置換基、好ましくは1若しくは2個の置換基で置換されていてもよい。当該置換基として使用される基について以下に説明する。

「ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素であり、好ましくはフッ素及び塩素である。

「アルキル」、「アルコキシ」及び「アシル」とは、それぞれ上記定義の「アルキル」、「アルコキシ」及び「アシル」と同義のものである。

「アルコキシカルボニル」とは、そのアルキル部位が上記定義のアルキルうち炭素数1～4のものである。具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等が挙げられ、好ましくはエトキシカルボニルである。

「アルキルアミノ」とは、そのアルキル部位が上記定義のアルキルのうち炭素数1～4のものである。具体的には、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等が挙げられる。

「アルキルチオ」とは、そのアルキル部位が上記定義のアルキルのうち炭素数1～4のものである。具体的には、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等が挙げられる。

「アルキルスルフィニル」とは、そのアルキル部位が上記定義のアルキルのうち炭素数1～4のものである。具体的には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等が挙げられる。

「アルキルスルホニル」とは、そのアルキル部位が上記定義のアルキルのうち炭素数1～4のものである。具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等が挙げられる。

「アルケニルオキシ」とは、そのアルケニル部が上記定義のアルキルのうち炭素数2～4のものである。具体的には、エテニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ等が挙げられる。

「アシルオキシ」とは、そのアシル部が上記定義のものであり、具体的には、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等が挙げられ、好ましくはアセチルオキシである。

「アシルチオ」とは、そのアシル部が上記定義のものであり、具体的には、ホルミルチオ、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ等が挙げられ、好ましくはアセチルチオである。

「アシルアミノ」とは、そのアシル部が上記定義のものであり、具体的には、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等が挙げられ、好ましくはアセチルアミノである。

「アラルキルオキシ」とは、そのアラルキル部が上記定義のアリールアルキルのものである。具体的には、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロ

ビルオキシ、フェニルブチルオキシ、ナフチルメチルオキシ、ビフェニルメチルオキシ等が挙げられる。

$R^a$ として好ましくは水素原子である。

$WR^1$ 及び $R^2$ は、2-オキソキノリンのg位、h位、i位又はj位のそれぞれ異なる位置に置換する。置換位置として好ましくは、2-オキソキノリン環上のh位とi位の組み合わせ或いはi位とj位の組み合わせであり、特に好ましくはi位とj位の組み合わせである。また、i位に $R^2$ が置換することが好ましい。

Wとして好ましくは $-O-$ 、 $-S(O)_t-$ 又は $-NR^5-$ であり、より好ましくは $-O-$ である。ここでWが $-S(O)_t-$ のとき、tは0が好ましく、 $-NR^5-$ のとき、 $R^5$ は水素原子が好ましい。

$R^1$ として好ましくは水素原子又はアルキルであり、さらに好ましくはアルキルであり、特に好ましくは無置換のアルキルである。

アルキルの置換基としてはアルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルが好ましく、特に好ましくは水酸基、カルボキシル若しくはアシルによって置換されたアルキルである。水酸基、カルボキシル、アシルによって置換されたアルキルとしては、総炭素数5のものが好ましい。

特に好ましい置換されたアルキルの具体例としては、2-ヒドロキシベンチル、3-ヒドロキシベンチル、4-ヒドロキシベンチル、5-ヒドロキシベンチル、2-オキソベンチル、3-オキソベンチル、4-オキソベンチル、4-カルボキシベンチルが挙げられる。

$R^2$ として好ましくは、水素原子を除く各基、すなわちアルキル、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 又は $-(CH_2)_u-S(O)_uR^9$ （式中、各記号は前記の通り。）であり、さらに好ましくは $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 又は $-(CH_2)_u-S(O)_uR^9$ であり、特に好ましくは $-OR^6$ である。

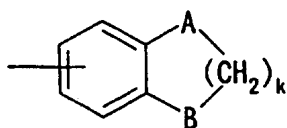
$R^2$ が $-OR^6$ のとき、 $R^6$ として好ましくは水素原子又はアルキルであり、特に好ましくはアルキルである。 $R^2$ が $-NR^7R^8$ のとき、 $R^7$ 及び $R^8$ の何れか一方が水素原子でありもう一方がアルキルであるときが好ましい。 $R^2$ が $-(CH_2)_u-S(O)_uR^9$ のとき、好ましくは $u'$ 及び $u$ が0であり、 $R^9$ がアルキルである。

Xとして好ましくは、 $-COOR^b$ 、 $-CONR^c-(Alk^a)_r-R$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=Y)-NR^d-(Alk^b)_s-R$ 、 $-(CH_2)_q-NR^e-C(=Z)-(NR^f)_w-(Alk^c)_v-R$ 、 $-(CH_2)_p-OH$ 又は $-(CH_2)_q-NR^eR^{e'}$

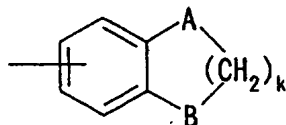
(式中、各記号は前述と同義である。)であり、特に好ましくは $-COOR^b$ 又は $-CONR^c-(Alk^a)_r-R$ であり、X及びX'としてさらに好ましくは $-CONR^c-(Alk^a)_r-R$ である。ここで、 $R^c$ として好ましくは水素原子である。

X及びX'が $-(CH_2)_p-OC(=Y)-NR^d-(Alk^b)_s-R$ 、 $-(CH_2)_q-NR^e-C(=Z)-(NR^f)_w-(Alk^c)_v-R$ であるとき、Y及びZにおいて好ましくは酸素原子であり、p及びqにおいて好ましくは1であり、wにおいて好ましくは1であり、s及びvにおいて好ましくは0であり、 $R^e$ 、 $R^d$ 及び $R^f$ として好ましくは水素原子である。

Rとして好ましくは、アリール、ヘテロアリール又は



(式中、各記号は前述と同義である。)であり、更に好ましくは、



である。

上記一般式におけるA及びBとして、好ましくは両者が酸素原子であり、kと

して好ましくは1である。

Rの置換基としては、無置換、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラルキルオキシ、ビリジル、ピペリジノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、アミノカルボニル、シアノ又はグルクロン酸残基が好ましく、置換基を有するとき1若しくは2置換が好ましい。より好ましくは、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、ハロゲン原子又はグルクロン酸残基であり、さらに好ましくは水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ又はハロゲン原子であり、特に好ましくはメチル基、水酸基又はメトキシである。またRがフェニル基であるとき置換基の置換位置として好ましくは、4位又は3, 4位のジ置換である。

具体的には、4-メチルフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3, 4-ジヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、3-(6-カルボキシ-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-ピラニルオキシ)-4-ヒドロキシフェニル又は4-(6-カルボキシ-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-ピラニルオキシ)-3-ヒドロキシフェニルが好ましく、特に好ましくは、3, 4-ジヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルである。

「医薬上許容される塩」とは、具体的には、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；トリエチルアミン塩、ビリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン

酸塩等のスルホン酸塩；アルギニン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等のアミノ酸塩等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

カンナビノイドレセプターに関連する疾患として、自己免疫疾患としては、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎等が挙げられる。また、炎症性疾患としては、急性及び慢性の膵炎等が挙げられ、特に通常の抗炎症剤では治療の期待が薄い慢性膵炎への適用が好ましい。

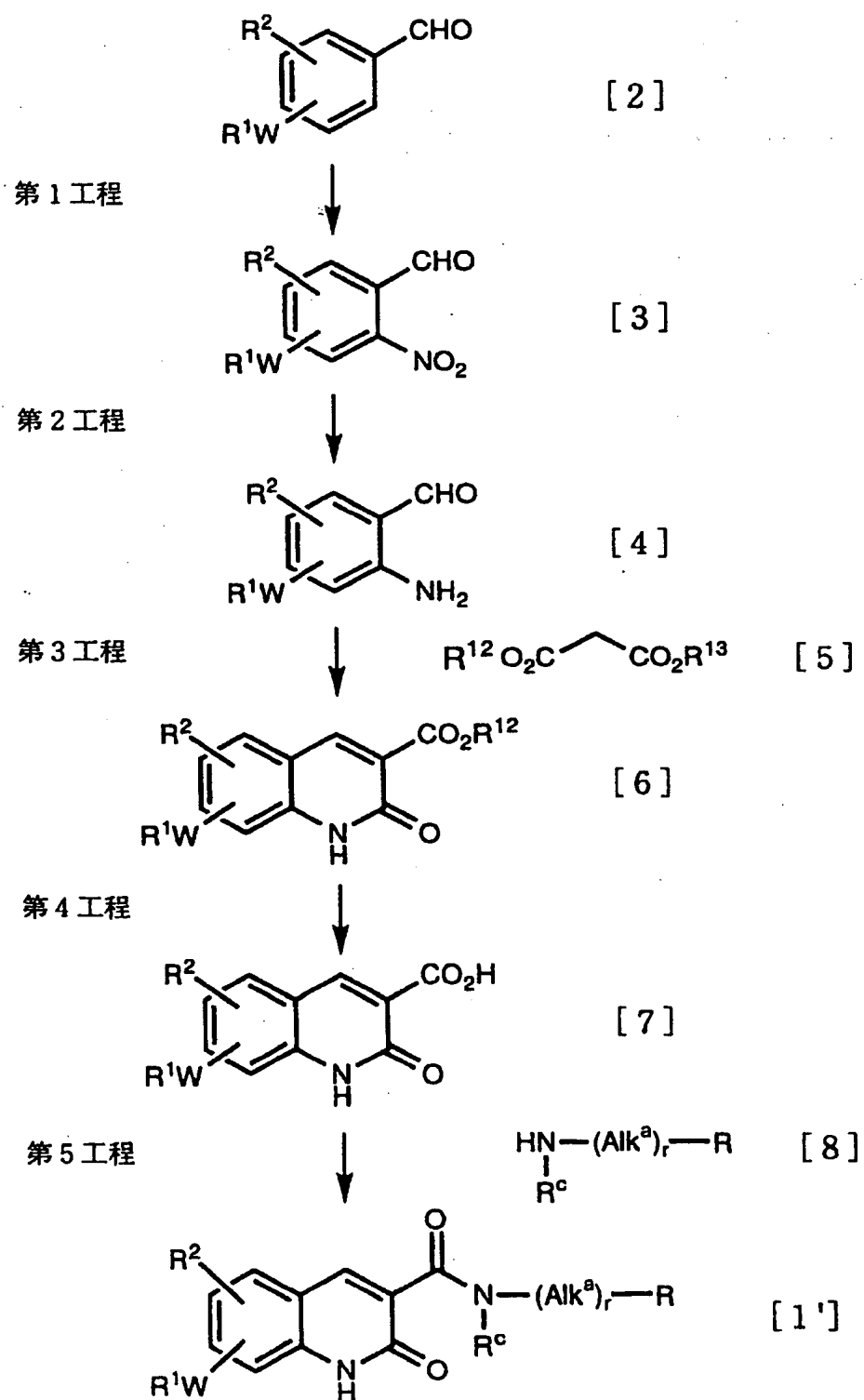
「カンナビノイドレセプター調節剤」とは、カンナビノイドレセプターの生物活性を調節する薬剤、若しくはカンナビノイドレセプターの発現を調節する薬剤であり、前者としては、アゴニスト、アンタゴニスト、インバースアゴニスト、カンナビノイドレセプターの感受性を増強する或は低減する薬剤が挙げられ、後者としてはカンナビノイドレセプターの遺伝子発現を増強或いは抑制する薬剤等が挙げられる。

なお、本発明においては、各化合物の各種異性体、プロドラッグ、代謝物、水和物、溶媒和物も包含される。

「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、生体に投与された後、元の化合物に復元して本来の薬効を示す本発明化合物の誘導体であり、共有結合によらない複合体及び塩を含む。

化合物〔I〕は、例えば以下のようにして製造することができるが、これらに限定されるものではない。

#### 製造方法 1



(式中、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ は同一又は異なって水素、アルキル、アリールアルキル又は



シアノを示し、その他各記号は前記と同義である。)

## 第1工程

本工程は、化合物〔2〕のベンゼン環上のホルミル基のオルト位をニトロ化し、化合物〔3〕を得る方法である。

化合物〔2〕を溶媒中、濃硫酸の存在下、発煙硝酸を反応させることによりニトロ化合物を得ることができる。

溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*t*-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸、無水酢酸等の酸溶媒等が挙げられ、好ましくは酢酸である。

反応温度は、通常-50～200℃であり、好ましくは-10～60℃である。反応時間は、通常15分間～48時間であり、好ましくは1～8時間である。得られたニトロ化合物を適当な溶媒中、塩基の存在下に、プロモペンタン等のアルキルプロマイドと反応させることにより化合物〔3〕を得ることができる。

適当な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水素化ナトリウム、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。

適当な溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、

アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*tert*-ブタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドである。

反応温度は、通常 $-10\sim 200^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $0\sim 60^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常15分間～48時間であり、好ましくは1～8時間である。

## 第2工程

化合物〔3〕のニトロ基を常法によって還元し、化合物〔4〕を得ることができる。

## 第3工程

化合物〔4〕を適当な酸或るいは塩基の存在下、マロン酸誘導体〔5〕と縮合させ、化合物〔6〕を得ることができる。マロン酸誘導体としては、例えばマロン酸ジエチル、マロン酸ジメチル、マロン酸ジベンジル、シアノ酢酸エチル、シアノ酢酸メチル等が挙げられ、好ましくはマロン酸ジメチルが用いられる。適当な酸としては、例えば、安息香酸、*p*-トルエンスルホン酸、酢酸、メタンスルホン酸、塩酸、硫酸、硝酸等が挙げられ、好ましくは安息香酸が用いられる。塩基としては、例えば水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、酢酸アンモニウム、酢酸ナトリウム、ピペリジン、ピリジン、ピロリジン、*n*-メチルモルホリン、モルホリン、トリエチルアミン等が挙げられ、好ましくはピペリジンである。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*tert*-ブタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、好ましくはトルエンである。

反応温度は、通常0～150℃であり、好ましくは120℃である。反応時間は、通常2時間～48時間であり、好ましくは24時間である。

#### 第4工程

化合物〔6〕を溶媒中、適当な塩基の存在下、加水分解することにより化合物〔7〕を得ることができる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*t*-ブタノール等のアルコール系溶媒又は水若しくはそれらの混合溶媒である。

適当な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水素化ナトリウム、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられ、好ましくは炭酸リチウムである。

#### 第5工程

化合物〔7〕を活性化されたカルボン酸誘導体とし、化合物〔8〕と反応させることにより目的化合物〔I〕を得ることができる。

活性化されたカルボン酸誘導体としては、例えば、カルボン酸を、塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン、オキサリルクロリド等と処理することにより得られる酸ハロゲン化物；カルボン酸を、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミド等と、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)ハイドロクロライド等の縮合剤で縮合することにより得られる活性エステル；カルボン酸を、クロロ炭酸エチル、ヒバロイルクロリド、クロロ炭酸イソブチル等と反応させることにより得られる混合酸無水物等が挙げられる。好ましくはEDCハイドロクロライドを縮合剤として*N*-ヒドロキシベンゾトリアゾールとから得られる活性エステルが用いられる。

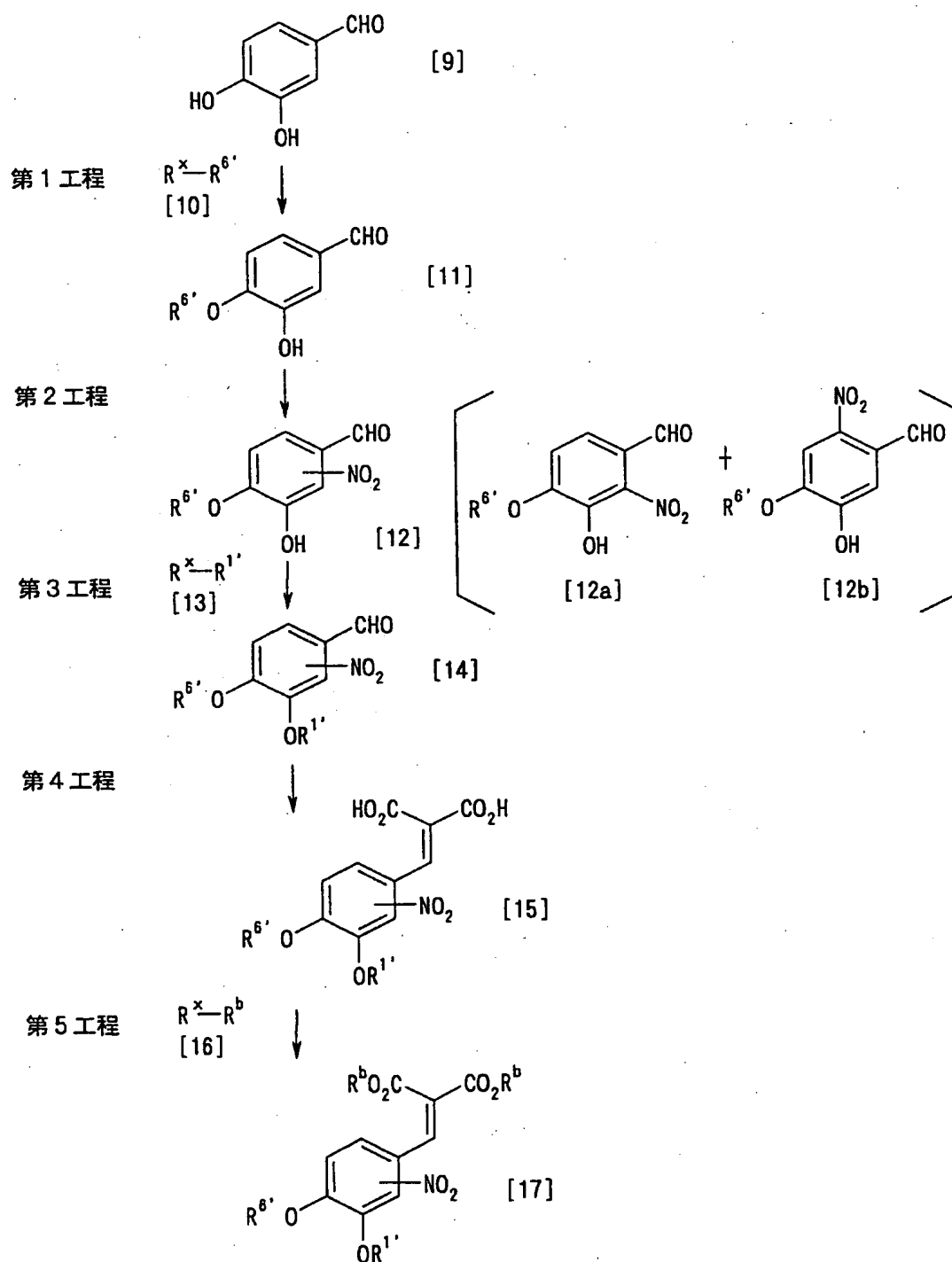
また、上記反応においては、必要に応じて塩基を共存させることができる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機アミンが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。

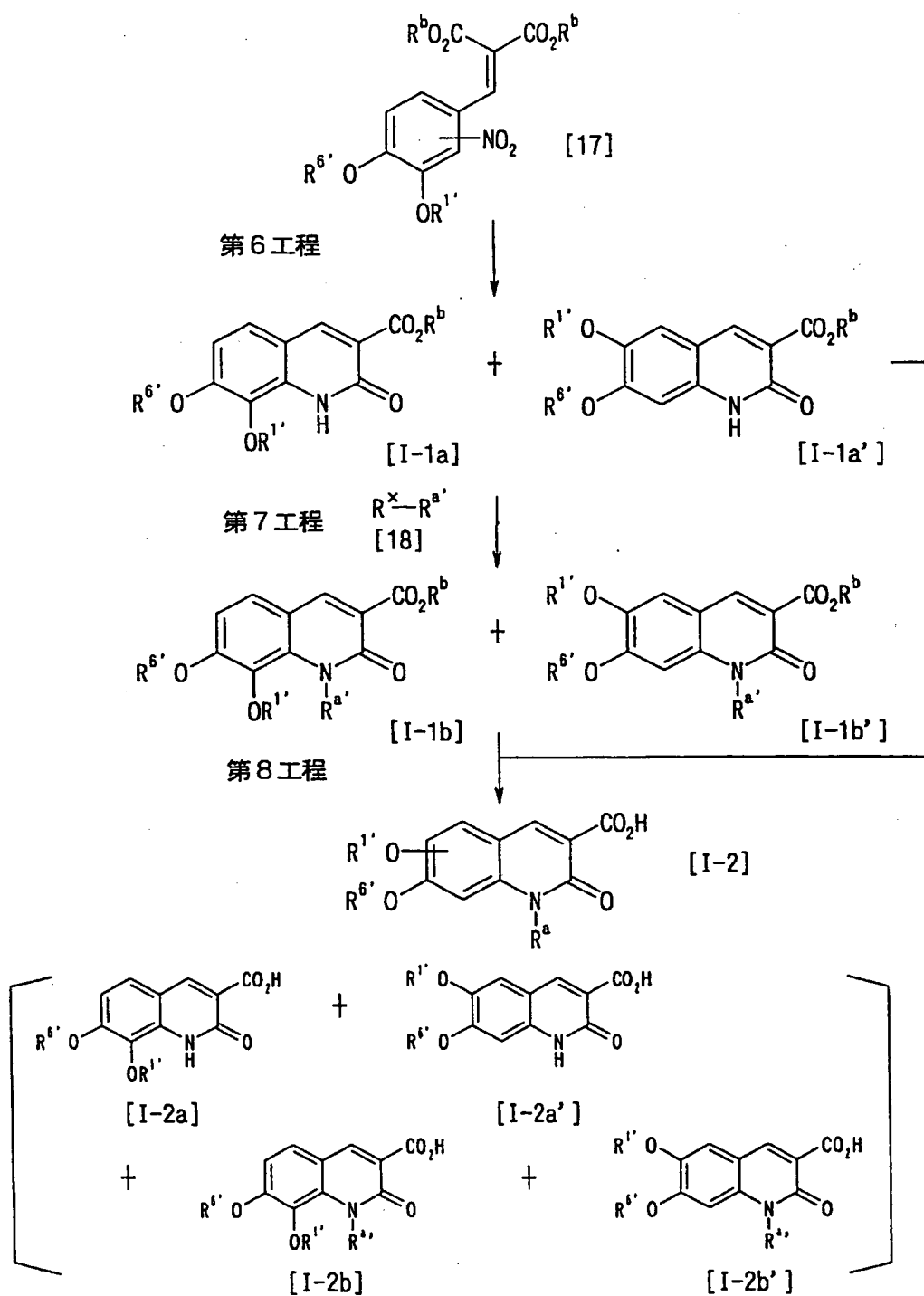
溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドである。

反応温度は、通常0～100℃であり、好ましくは0～50℃である。反応時間は、通常15分間～24時間であり、好ましくは1～12時間である。

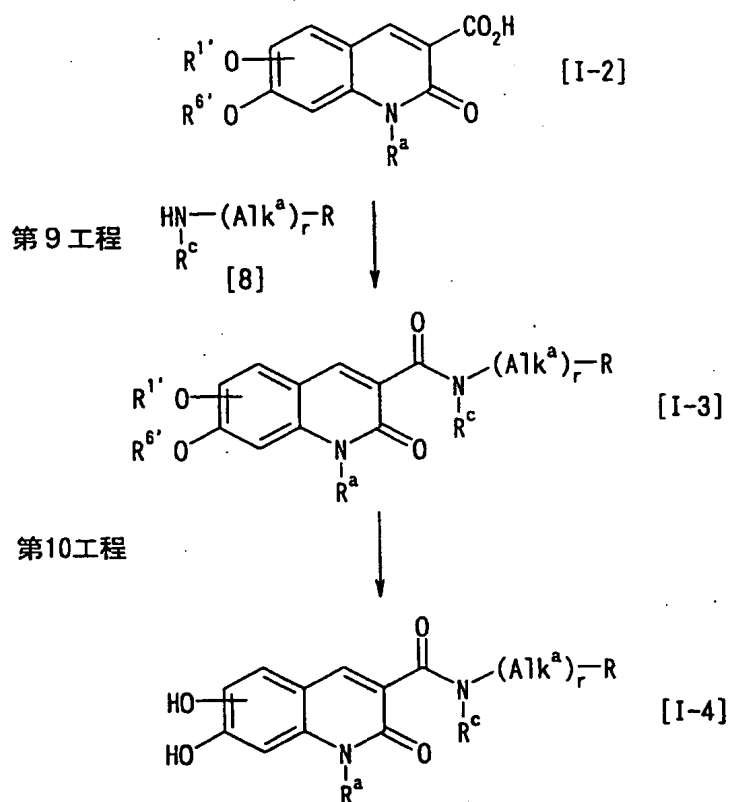
#### 製造方法2



(式中、 $R^x$ はハロゲン原子であり、 $R^{1'}$  及び  $R^{6'}$  はそれぞれ独立してアルキルであり、 $R^b$ は前述の通りである。)



(式中、 $R^{a'}$  はアルキルであり、 $R^{1'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^x$ 、 $R^a$ 及び $R^b$ は前述の通りである。)



(式中、 $\text{R}^{1'}$  はアルキルであり、 $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{R}^{6'}$ 、 $\text{R}^x$ 、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^c$ 、 $\text{Alk}^a$ 、 $\text{R}$  及び  $r$  は前述の通りである。)

#### 第1工程

化合物 [9] (3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド) を塩基の存在下、アルキル化剤 [10] を用いて反応させることにより、化合物 [9] の4位フェノール性水酸基を選択的にアルキル化し、化合物 [11] を得ることができる。

アルキル化剤は、ヨウ化メチル等のヨウ化アルキル、臭化メチル、臭化エチル、臭化プロピル、臭化ブチル、臭化ペンチル等の臭化アルキル、塩化ペンチル等の塩化アルキル、硫酸ジメチル等の硫酸ジアルキル等が用いられ、好ましくは臭化アルキルが用いられる。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナ

トリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水素化ナトリウム、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられ、好ましくは炭酸リチウムが用いられる。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*t*-ブタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドが用いられる。

反応温度は、通常-20～100℃であり、好ましくは0～100℃である。  
反応時間は、通常15分～48時間であるが、好ましくは、1～6時間である。

## 第2工程

化合物[11]を溶媒中、濃硫酸の存在下、発煙硝酸を反応させニトロ化することにより、化合物[11]のホルミル基のオルト位をモノニトロ化し、化合物[12]（ここで、化合物[12]は化合物[12a]、化合物[12b]及びそれら混合物を意味する。）を得ることができる。

溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*t*-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸、無水酢酸等の酸溶媒等が挙げられ、好ましくは酢酸が用いられる。

反応温度は、通常-50～200℃であり、好ましくは-10～60℃である。

また、本工程は化合物[11]を溶媒中、酸の存在下、硝酸ランタンと硝酸ナ



トリウムを用い反応させニトロ化することにより化合物〔12〕を得ることもできる。

酸としては、例えば、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、メタンスルホン酸、塩酸、硫酸、硝酸等が挙げられ、好ましくは塩酸である。

溶媒としては、例えば、上記記載の溶媒等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランである。

反応温度は、通常 $-50\sim 200^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ である。

### 第3工程

化合物〔12〕を溶媒中、塩基の存在下、アルキル化剤〔13〕を用いてアルキル化することにより、化合物〔12〕のフェノール性水酸基をアルキル化し、化合物〔14〕（化合物〔12〕に対応した位置異性体及びそれら混合物を意味する。）を得ることができる。

アルキル化剤としては、製造方法2の第1工程で示されたアルキル化剤等が挙げられ、好ましくは臭化アルキルが用いられる。

塩基としては、製造方法2の第1工程で示された塩基等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムが用いられる。

溶媒としては、製造方法2の第1工程で示された溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドが用いられる。

反応温度は、通常 $-20\sim 200^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常15分～48時間であるが、好ましくは、1～24時間である。

### 第4工程

化合物〔14〕を溶媒中、マロン酸と反応させることにより、化合物〔14〕のホルミル基部分を脱水縮合し、化合物〔15〕（化合物〔12〕に対応した位置異性体及びそれら混合物を意味する。）を得ることができる。

溶媒としては、製造方法2の第2工程で示された溶媒等が挙げられ、好ましくは酢酸である。

反応温度は、通常 $-20\sim 200^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ である。  
反応時間は、通常 $2\sim 72$ 時間であるが、好ましくは、 $3\sim 24$ 時間である。

#### 第5工程

化合物[15]を溶媒中、塩基の存在下、アルキル化剤[16]を用いエステル化することによりカルボキシル基を保護し、化合物[17]（化合物[15]に対応した位置異性体及びそれら混合物を意味する。）を得ることができる。

アルキル化剤としては、製造方法2の第1工程で示されたアルキル化剤等が挙げられ、好ましくはヨウ化メチルである。

塩基としては、製造方法2の第1工程で示された塩基等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。

溶媒としては、製造方法2の第1工程で示された溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドである。

反応温度は、通常 $-20\sim 200^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常 $15\text{分}\sim 48$ 時間であるが、好ましくは、 $1\sim 24$ 時間である。

#### 第6工程

化合物[17]のニトロ基を常法によって還元した後に、縮合させ $\alpha$ -キノロン骨格を構築し、化合物[I-1a]、化合物[I-1a']又はそれらの混合物を得ることができる。

#### 第7工程

化合物[I-1a]、化合物[I-1a']又はそれら混合物を、アルキル化剤[18]を用いて製造方法2の第3工程と同様にアルキル化することにより、キノロン部分のNH部位をアルキル化し、それぞれ対応する化合物[I-1b]、化合物[I-1b']又はそれら混合物を得ることができる。

#### 第8工程

化合物[I-1a]、化合物[I-1a']、化合物[I-1b]又は化合物[I-1b']のエステル部分を常法によって加水分解することにより、それぞれ対応

する化合物[I-2a]、化合物[I-2a']、化合物[I-2b]及び化合物[I-2b']（これら4つの化合物をまとめて化合物[I-2]と称す。）を得ることができる。

#### 第9工程

化合物[I-2]を溶媒中、活性化されたカルボン酸誘導体とし、化合物[8]で処理することによりアミド縮合し、化合物[I-3]を得ることができる。

活性化されたカルボン酸誘導体としては、例えば、カルボン酸を、塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン、オキザリルクロリド等と処理することにより得られる酸ハロゲン化物；カルボン酸を、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミド等と、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)ハイドロクロライド等の縮合剤で縮合することにより得られる活性エステル；カルボン酸を、クロロ炭酸エチル、ピバロイルクロリド、クロロ炭酸イソブチル等と反応させることにより得られる混合酸無水物等が挙げられる。好ましくは、EDCハイドロクロライドを縮合剤としてN-ヒドロキシベンゾトリアゾールとから得られる活性エステルが用いられる。

また、上記反応においては、必要に応じて塩基を共存させることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機アミンが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドである。反応温度は、通常0~100℃であり、好ましくは0~50℃である。

反応時間は、通常15分～24時間であり、好ましくは1～12時間である。

#### 第10工程

化合物[I-3]を溶媒中、ルイス酸で処理することによりエーテル部分を脱アルキル化し、化合物[I-4]を得ることができる。

ルイス酸としては、例えば、四塩化チタン、塩化アルミ、臭化アルミ、ヨウ化トリメチルシリル、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等が挙げられ、好ましくは三臭化ホウ素である。また、チオフェノール、エチルメルカプタン等の硫黄化合物を共存させてもよい。

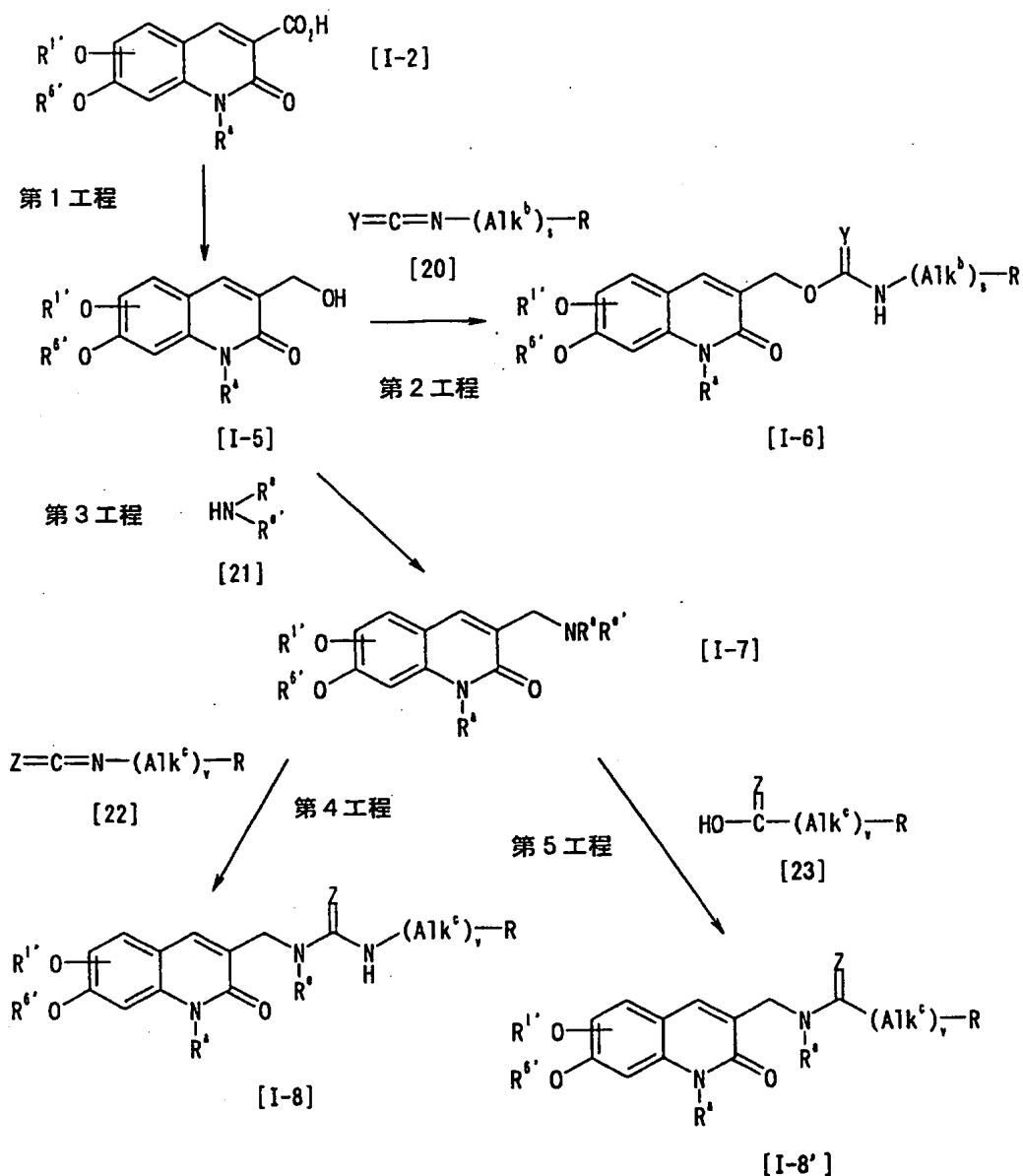
溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒等が挙げられ、好ましくはジクロロメタンである。

反応温度は、通常-100～100℃であり、好ましくは-80～0℃である。反応時間は、通常15分～24時間であるが、好ましくは30分～5時間である。

なお、本製法において化合物[I-2a]、[I-2a']又はそれら混合物を製造方法2の第9工程と同様にして化合物[8]と縮合後、製造方法2の第7工程と同様にしてキノロン骨格のNH部位をアルキル化することによっても化合物[I-3]を得ることができる。

また、例えば、第3工程を経ず、化合物[12]を用い第4工程以降の製法を行うことにより7-置換-8-ヒドロキシ-2-オキソキノリン環を形成させ、次いで、第9工程によりアミド縮合後、第3工程によりアルキル化を行う等、工程を入れ換えることにより化合物[I-3]を得ることもできる。

#### 製造方法3



(式中、各記号は前述の通りである。)

#### 第1工程

製造方法1 或いは製造方法2 で得られた化合物 [I-2] を溶媒中、還元剤で処理することによって、化合物 [I-2] のカルボキシル基を還元し、化合物 [I-5] を得る工程である。

還元剤としては、ボラン等の一般的なカルボキシル基の還元用試薬が挙げられ

るが、カルボン酸を活性化されたカルボニル誘導体とした後に還元する方法が好ましい。

活性化されたカルボン酸誘導体としては、例えば、カルボン酸を、クロル炭酸イソプロピル、クロル炭酸エチル、ビバロイルクロリド、クロロ炭酸イソブチル等と反応させることにより得られる混合酸無水物等が挙げられ、好ましくは、クロル炭酸イソプロピルから得られる活性エステルである。

また、本反応においては、必要に応じて塩基を共存させることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機アミンが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。活性化されたカルボン酸の還元には、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等が上げられ、好ましくは水素化ホウ素リチウムである。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランである。

また、本反応においては、還元反応の後に、必要に応じて塩基処理をする必要がある。ここで用いられる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられ、好ましくは水酸化ナトリウムである。反応温度は、通常 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $-10 \sim 30^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常15分～24時間であり、好ましくは1～12時間である。

## 第2工程

化合物[I-5]を溶媒中、塩基の存在下、イソシアナート或いはチオイソシアナート化合物[20]で処理することによって、化合物[I-6]を得ることができる。

イソシアナート及びチオイソシアナートとしては、例えばベンジルイソシアナート等のアラルキルイソシアナート、フェニルイソシアナート、4-フルオロフェニルイソシアナート、ピリジン-4-イルイソシアナート等のアリールイソシアナート等が挙げられ、好ましくはアリールイソシアナートが用いられる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機アミンが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。

溶媒としては、製造方法2の第1工程で示された溶媒等が挙げられ、好ましくはクロロホルムである。

反応温度は、通常-20~100℃であり、好ましくは-10~30℃である。  
反応時間は、通常15分~24時間であり、好ましくは1~12時間である。

### 第3工程

化合物[I-5]を、溶媒中、塩基の存在下、酸クロリドとアミン化合物[21]で順次処理することによって化合物[I-7]を得ることができる。

酸クロリドとしては、メタンスルホン酸クロリド、p-トルエンスルホン酸クロリド、ベンゼンスルホン酸クロリド等が挙げられるが、好ましくはメタンスルホン酸クロリドである。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機アミンが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。

溶媒としては、製造方法2の第1工程で示された溶媒等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランである。

反応温度は、通常-20~100℃であり、好ましくは-10~30℃である。  
反応時間は、通常15分~24時間であり、好ましくは1~12時間である。

### 第4工程

化合物[I-7]において少なくともR<sup>o</sup>が水素原子の場合、化合物[I-7]を溶媒中、イソシアナート或いはチオイソシアナート化合物[22]とカップリングさせることにより、それぞれ対応する化合物[I-8]を得ることがで

きる。

イソシアナート及びチオイソシアナートとしては、製造方法3の第1工程で示されたもの等が挙げられ、好ましくはアリールイソシアナートが用いられる。

また、上記反応においては、必要に応じて塩基を共存させることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機アミンが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。

溶媒としては、製造方法2の第1工程で示された溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドである。

反応温度は、通常0～100℃であり、好ましくは0～50℃である。反応時間は、通常15分～24時間であり、好ましくは1～12時間である。

#### 第5工程

化合物[I-7]において少なくともR<sup>o</sup>が水素原子の場合、化合物[I-7]を溶媒中、活性化されたカルボン酸誘導体とカップリングさせることにより、化合物[I-8']を得ることができる。

活性化されたカルボン酸誘導体とのカップリングで用いられるカルボン酸誘導体としては、カルボン酸[23]を製造方法2の第9工程で示された方法で得られる酸ハロゲン化物、活性エステル、混合酸無水物等が挙げられ、好ましくは、EDCハイドロクロライドを縮合剤としてN-ヒドロキシベンゾトリアゾールとから得られる活性エステルが用いられる。

溶媒としては、製造方法2の第1工程で示された溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドである。

反応温度は、通常0～100℃であり、好ましくは0～50℃である。反応時間は、通常15分～24時間であり、好ましくは1～12時間である。

上記のようにして製造された化合物[I]は、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶、クロマトグラフィー等の公知の手段により、分離精製することができる。



また、化合物〔I〕の医薬上許容される塩、及び化合物〔I〕の各種異性体は、従来公知の方法により製造することができる。

化合物〔I〕及びその医薬上許容される塩は、哺乳動物に対し、カンナビノイドレセプターが関与することが知られている疾患領域、特に末梢細胞系組織が関与する疾患領域（免疫疾患、各種炎症、アレルギー性疾患等）において医薬的効果を示す。

つまり、化合物〔I〕及びその医薬上許容される塩は、カンナビノイドレセプター、特に末梢型レセプターに選択的に作用し、中枢系の副作用が少なく、かつ優れた免疫調節作用、抗炎症作用及び抗アレルギー作用を有する。

よって、化合物〔I〕及びその医薬上許容される塩は、カンナビノイドレセプター（特に末梢型カンナビノイドレセプター）調節剤、免疫調節剤、自己免疫疾患治療剤、抗炎症剤及び抗アレルギー剤として有用である。

化合物〔I〕又はその医薬上許容される塩を医薬製剤として用いる場合には、通常、それ自体公知の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他の添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコールのようなアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、デンプン等のような炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して、常法により錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態となすことにより、経口又は非経口的に投与することができる。

投与量は、疾患の種類及び程度、投与する化合物並びに投与経路、患者の年齢、性別、体重等により変わり得る。経口投与の場合、通常、成人1日当たり化合物〔I〕0.1～1000mg、好ましくは1～300mgを、1～数回にわけて投与する。

なお、本発明化合物は動物用医薬としても適応することができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明を具体的に述べるが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

##### 参考例 1

###### 4-メトキシ-2-ニトロ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒド

イソバニリン (200g) と酢酸 (700mL) 及び濃硫酸 (0.2mL) を混合した懸濁液を 0℃まで冷却した後に、発煙硝酸 (57.2mL) の酢酸溶液 (200mL) を 30 分かけて滴下した。40 分攪拌した後に水 (400mL) を加えて結晶をろ取することにより 3-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒドと 3-ヒドロキシ-4-メトキシ-6-ニトロベンズアルデヒドとの混合物 (56.4g) を得た。

得られた混合物にジメチルホルムアミド (700mL) を混合し、この溶液に炭酸カリウム (136.7g) 及びプロモペンタン (127.7mL) を順次加えた。100℃で 4 時間攪拌した後に反応液をろ過し、水 (600mL) 及びヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 (600mL) を加えて分液した。水層をヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 (600mL) で抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤をろ別後減圧濃縮することにより生成した結晶をろ過した。更にもろ液を濃縮して生成した結晶をろ取し、このろ液を再び濃縮して生成した結晶をろ取した後のろ液を濃縮することにより 4-メトキシ-2-ニトロ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒドを赤色油状物質 (117g) として得た。また、ろ取した結晶を合わせて 4-メトキシ-6-ニトロ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒドを黄色結晶 (90.1g) として得た (表 1 参照)。

##### 参考例 2

###### 2-アミノ-4-メトキシ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒド

参考例 1 で得られた 4-メトキシ-2-ニトロ-3-ベンチルオキシベンズア

ルデヒド (2.213g) をエタノール (22mL) に溶解し、塩化スズ二水和物 (9.34g) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、アルカリ溶液にした後、酢酸エチル (50mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残査をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、2-アミノ-4-メトキシ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒド (1.675g) を得た (表 1 参照)。

#### 参考例 3

##### 3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド

3,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド (2.76 g, 20mmol) を DMF (15mL) に溶解し、この溶液にヨウ化メチル (37.4 mL, 60mmol)、無水炭酸リチウム (4.4 g, 60mmol) を順次加えた。外温 90°C で 1.5 時間攪拌後室温まで冷却し、無機塩を濾取した。ろ液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (200mL) を加えて水層の pH を 7-8 に調整した後、酢酸エチル (300mL, 2 回) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (300mL) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後ろ液を減圧濃縮することにより表題化合物 (2.5 g, 82.2%) を得た (表 1 参照)。

#### 参考例 4

##### 3-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド (4 a)

##### 3-ヒドロキシ-4-メトキシ-6-ニトロベンズアルデヒド (4 b)

参考例 3 と同様にして得られた 3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (15.2g, 0.1mol) を THF (150mL) に溶解し、この溶液に硝酸ナトリウム (8.5g, 0.1mol)、硝酸ランタン・6 水和物 (8.7g, 0.2mol) を加えた後、濃塩酸一水 (1:1, 70mL) を 20 分間かけて滴下し、40 分間室温攪拌した。反応液の有機層を分取し、水 (50mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (100 mL) で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物 4 a 及び 4 b の混合物を淡赤色結晶 (4 a : 4 b = 1:1, 13.

3g, 収率 67.5%)として得た (表 2 参照)。

#### 参考例 5

4-メトキシ-2-ニトロ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒド (5 a)

4-メトキシ-6-ニトロ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒド (5 b)

参考例 4 で得られた 3-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド (4 a) 及び 3-ヒドロキシ-4-メトキシ-6-ニトロベンズアルデヒド (4 b) の混合物 (4 a : 4 b = 1 : 1, 12.3 g, 62.4 mmol) を DMF (20 mL) に溶解し、この溶液にプロモペンタン (11.3 g, 74.9 mmol)、無水炭酸カリウム (12.9 g, 93.6 mmol) を順次加えた。外温 90°C で 1.5 時間攪拌後室温まで冷却し、無機塩を濾取した。ろ液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 mL) を加えて水層の pH を 7-8 に調整した後、酢酸エチル (300 mL, 2 回) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (300 mL) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後溶媒を減圧濃縮することにより表題化合物 5 a 及び 5 b の混合粗生成物 (5 a : 5 b = 1 : 1, 17.12 g, quant.) を得た (表 2、3 参照)。この粗生成物はそのまま次の反応に用いた。

#### 参考例 6

2-(4-メトキシ-2-ニトロ-3-ベンチルオキシベンジリデン) マロン酸 (6 a)

2-(4-メトキシ-2-ニトロ-5-ベンチルオキシベンジリデン) マロン酸 (6 b)

参考例 5 で得られた 4-メトキシ-2-ニトロ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒド (5 a) 及び 4-メトキシ-6-ニトロ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒド (5 b) の粗生成物 (5 a : 5 b = 1 : 1, 17.12 g, 64.1 mmol) を酢酸 (190 mL) に溶解し、マロン酸 (20 g, 192 mmol) を添加後、外温 60°C で 16 時間攪拌した。反応液にトルエン (100 mL, 2 回) を加えて酢酸を共沸留去した後、残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH を 7-8 の水溶液に調整し、酢酸エチル (200 mL, 2

回)で洗浄した。水層に濃塩酸を加えて酸性(pH=1-2)にした後、酢酸エチル(300 mL、2回)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(300 mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後溶媒を減圧濃縮することにより表題化合物 6 a 及び 6 b の混合粗生成物(6 a : 6 b = 1 : 1, 23.3 g, overweight)を得た(表 3 参照)。この混合粗生成物はそのまま次の反応に用いた。

#### 参考例 7

2-(4-メトキシ-2-ニトロ-3-ベンチルオキシベンジリデン) マロン酸 ジメチルエステル (7 a)

2-(4-メトキシ-2-ニトロ-5-ベンチルオキシベンジリデン) マロン酸 ジメチルエステル (7 b)

参考例 6 で得られた 2-(4-メトキシ-2-ニトロ-3-ベンチルオキシベンジリデン) マロン酸 (6 a) 及び 2-(4-メトキシ-2-ニトロ-5-ベンチルオキシベンジリデン) マロン酸 (6 b) の混合粗生成物(6 a : 6 b = 1 : 1, 23.4 g, 64.1 mmol)を DMF (160 mL) に溶解し、ヨウ化メチル(17.6 mL, 282 mmol)、無水炭酸カリウム(26.6 g, 192 mmol)を添加し、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(800 mL)を加えて、酢酸エチル(300 mL、2 回)で洗浄した。有機層を合わせて水(300 mL)、飽和食塩水(300 mL)で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後ろ液を減圧濃縮し、表題化合物 7 a 及び 7 b の混合粗生成物(7 a : 7 b = 1 : 1, 23.2g, 94.8%)を得た(表 4 参照)。この粗生成物はそのまま次の反応に用いた。

#### 参考例 8

1-メチル-4-ブロモ-1-tert-ブチルジメチルシリルエーテル

##### 第 1 工程

2-メチルテトラヒドロフラン(5.07 g, 41.7 mmol)をトリクロロメタン(36 mL)に溶解し、この溶液にテトラエチルアンモニウムブロミド(9.2 g, 43.8 mmol)を添加した。室温下、トリフルオロボラン-エーテラート(5.56 mL, 43.8 mmol)を 10

分間かけて滴下した。室温で16時間攪拌後、反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(40mL)を加えて有機層を分取した。水層を更にトリクロロメタン(40mL)で抽出し、有機層を合わせて水(40 mL)、飽和食塩水(40mL)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後溶媒を減圧濃縮することにより1-メチル-4-ブロモ-1-ブタノール(5.07g, 72.8%)を淡黄色油状物質として得た。この生成物をそのまま次の反応に用いた。

DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz : 4.4(bs, 1H), 3.5-3.7(m, 1H), 3.53(t, 2H, J = 6.8 Hz), 1.8-1.9(m, 2H), 1.3-1.5(m, 2H), 1.04(d, 3H, J = 6.2 Hz).

## 第2工程

第1工程で得られた1-メチル-4-ブロモブタノール(5.07g, 30.4mmol)をジクロロメタン(25mL)に溶解し、氷冷下、t-ブチルジメチルシリルクロリド(9.64 g, 36.5mmol)、イミダゾール(4.89 g, 45.6 mmol)を順次添加した。ついで、反応液を室温で7時間攪拌後、再度氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)を加えて有機層を分取した。有機層を水(50mL)、飽和食塩水(50mL)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=100 : 1)で精製し、表題化合物( 6.35g, 74.3%)を得た。

DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz : 3.8-3.9(m, 1H), 3.3-3.5(m, 2H), 1.8-2.0(m, 2H), 1.5-1.6(m, 2H), 1.13(d, 3H, J = 6.1 Hz), 0.87(s, 9H), 0.04(s, 6H).

## 実施例1-1

7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

参考例2で得られた2-アミノ-4-メトキシ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒド(1.675g)をトルエン(16mL)に溶解し、この溶液にマロン酸ジメチル(2.40mL)、ピペリジン(1.04mL)、安息香酸(80mL)を加え、外温120℃で27時間加熱攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム

水溶液 (1600mL) を加え有機層を分取した後、水層をトルエン (30mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別し、ろ液を減圧濃縮し、残査をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、表題化合物 (251mg) を得た (表 5 参照)。

#### 実施例 1-2 (実施例 1-1 との同時合成)

7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (実施例 1-1)

7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (実施例 1-2)

参考例 7 で得られたジメチル 2-[(4-メトキシ-2-ニトロ-3-ベンチルオキシフェニル)メチレン]プロパン-1, 3-ジオエート (7a) 及びジメチル 2-[(4-メトキシ-2-ニトロ-5-ベンチルオキシフェニル)メチレン]プロパン-1, 3-ジオエート (7b) の粗生成物 (7a : 7b = 1 : 1, 23.1g, 60.6 mmol) を酢酸 (260 mL)、水 (17 mL) に溶解し、外温 60°C で加温した。この反応溶液に還元鉄 (27.1 g, 48.5 mmol) を少量ずつ発泡に注意しながら添加し、更に外温 90°C で 1.5 時間攪拌した。反応液をろ過した後、水 (500 mL) を加え、酢酸エチル (300 mL、2 回) で抽出した。有機層を合わせて 1% 希塩酸 (500 mL)、飽和食塩水 (300 mL) で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後溶媒を減圧濃縮した。残査を、カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) を用いて精製することにより、表題実施例 1-1 (8.56g, 44.2%) 及び実施例 1-2 (4.83g, 25.0%) を淡黄色結晶として得た (表 5 参照)。また 7a, 7b の粗生成物 (7a : 7b = 1 : 1, 23.2g, 94.8%) を得た。

#### 実施例 1-3

1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

実施例 1-1 と同様にして得られた 7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル(1.02g, 3.2mmol)を DMF (10 mL) に溶解し、ヨウ化メチル(0.4 mL, 6.4mmol)、無水炭酸カリウム(0.89 g, 6.4 mmol)を添加し、外温 60°C で 1.5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(80 mL)を加えて pH を 8 に調整後、酢酸エチル(50 mL、2 回)で洗浄した。有機層を合わせて飽和食塩水(50 mL)で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：酢酸エチル=10：1) で精製することにより表題化合物(532 mg, 49.9%)を得た (表 5 参照)。

上記参考例、実施例 1-3 と同様にして実施例 1-4 に示す化合物を得た。当該化合物の化学構造式及び物性値を表 6 に示す。

#### 実施例 2-1

7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

実施例 1-1 で得られた 7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (240mg) をメタノール (7mL)、水 (3mL) に溶解し、水酸化ナトリウム (120mL) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応容器を氷冷し、濃塩酸を加え酸溶液にし、酢酸エチル (20mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後ろ液を減圧濃縮し、表題化合物 (228mL) を得た (表 6 参照)。

上記参考例、実施例 2-1 と同様にして実施例 2-2 から 2-7 に示す化合物を得た。当該化合物の化学構造式及び物性値を表 6 から 8 に示す。

#### 実施例 3-1

7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド

実施例 2-1 で得られた 7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1,



2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (30.0mg) と 2-ピリジン-4-イルエチルアミン (36.0mg) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (17.3mg) をジメチルホルムアミド (2mL) に溶解し、この溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸 (24.5mg) を順次氷冷下で加えた。室温で 5 時間攪拌後、この反応溶液に酢酸エチル (3mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3mL) を加えて有機層を分離した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧濃縮して得られた残査を、カラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=25:1) を用いて精製することにより表題化合物 (35mg) を無色結晶として得た (表 8 参照)。

上記実施例 3-1 と同様にして実施例 3-2 から 3-4 に示す化合物を得た。当該化合物の化学構造式及び物性値を表 9 に示す。

#### 実施例 3-5

7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド

実施例 2-1 と同様にして得られた 7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (50mg, 0.164 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、DMF (cat.) を添加後、塩化チオニル (0.018 mL, 0.24 mmol) を加え、室温で 1.0 時間攪拌した。反応溶液にトルエン (4 mL, 2 回) を加えて過剰の酸、塩化チオニルを留去し、酸クロリドを淡黄色結晶として得た。これをジクロロメタン (1 mL) に溶解し、別に調整した 3, 4-メチレンジオキシベンジルアミン (0.08 mL, 0.655 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を留去し、残査を、カラムクロマトグラフィー (クロロホルム：酢酸エチル=10:1) を用いて精製することにより表題化合物 (47 mg, 65.4%) を得た (表 10 参照)。

上記参考例、実施例 3-1 及び実施例 3-5 と同様にして実施例 3-6 から 3-54 及び実施例 3-60 に示す化合物を得た。当該化合物の化学構造式及び物

性値を表10から表26及び表28に示す。

#### 実施例3-55

8-(4-ヒドロキシベンチルオキシ)-7-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3,4-メチレンジオキシベンジル) アミド

常法により、8-ヒドロキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3,4-メチレンジオキシベンジル) アミド (503mg; 実施例3-47)を参考例8で得られた1-メチル-4-プロモ-1-*t*-ブチルジメチルシリルエーテルでアルキル化し、ついで、*t*-ブチルジメチルシリル基を脱保護することにより、表題化合物 (493mg) を得た (表26参照)。

実施例3-55と同様にして実施例3-56から3-59に示す化合物を得た。当該化合物の化学構造式及び物性値を表27及び表28に示す。

#### 実施例4-1

7,8-ジヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル)エチル] アミド

実施例3-5と同様にして得られた7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル)エチル] アミド (340 mg, 0.80mmol) をジクロロメタン (4 mL) に溶解し、窒素気流下、三臭化ホウ素 (1.0 M in ジクロロメタン; 2.4 mL, 2.4mmol) を内温 -60°C で滴下し、室温まで昇温した後、更に0.5時間攪拌した。反応液を氷冷水 (40 mL) 中に注ぎ、結晶を析出させた。この結晶を濾取し、水 (10 mL) で洗浄後、減圧乾燥して表題化合物 (247.5 mg, 90.7%) を得た (表29参照)。

#### 実施例5-1

8-ブトキシ-3-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン

実施例2-1と同様にして得られた8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ

－1，2－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸(1.46 g, 5.00 mmol)をTHF(20 mL)に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(1.53 mL, 11.0 mmol)とクロル炭酸イソプロピル(1.35 g, 11.0 mmol)を順次加えた。同温で15分間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム水溶液(2.08 g, 55.0 mmol, 20 mL)を氷冷下に加え、さらに同温で1時間攪拌した。反応溶液に50%水酸化ナトリウム水溶液(20 mL)を加えて室温で1時間攪拌した後、水(50 mL)とクロロホルム(50 mL)を加え、有機層を分離した。水層をさらにクロロホルム(30 mL)で抽出した後、有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝1：3)で精製することにより、表題化合物(1.28 g, 収率 92%)を無色結晶として得た(表 29 参照)。

上記実施例 5－1 と同様にして実施例 5－2 に示す化合物を得た。当該化合物の化学構造式及び物性値を表 29 に示す。

#### 実施例 6－1

N－(4－フルオロフェニル)カルバミン酸 (8－ブトキシ－7－メトキシ－2－オキソ－1，2－ジヒドロキノリン－3－イル)メチルエステル

実施例 5－1 と同様にして得られた 8－ブトキシ－3－ヒドロキシメチル－7－メトキシ－2－オキソ－1，2－ジヒドロキノリン(100 mg, 0.361 mmol)をクロロホルム(1 mL)に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(10  $\mu$ L)と 4－フルオロフェニルイソシアナート(45  $\mu$ L, 0.396 mmol)を順次加えた。同温で5時間攪拌した後、メタノール(100  $\mu$ L)を加え減圧濃縮した。得られた残渣をTHFに溶解し、シリカゲルでスラリーとしてカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝1：3)で精製することにより、表題化合物(128 mg, 収率 86%)を無色結晶として得た(表 30 参照)。

#### 実施例 6－2

N－ピリジン－4－イルカルバミン酸 (8－エトキシ－7－メトキシ－2－オキソ－1，2－ジヒドロキノリン－3－イル)メチルエステル

実施例 5-1 と同様にして得られた 8-エトキシ-3-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン(100mg, 0.4mmol)を塩化メチレン(1.5mL)に懸濁し、氷冷下にピリジン(39 $\mu$ L, 0.48mmol)、4-ニトロフェニルクロロフォルメート(97mg, 0.48mmol)を加え氷冷下で 1 時間攪拌した。反応後、ジメチルホルムアミド(1.5mL)を加え、次いでトリエチルアミン(280 $\mu$ L, 2.0mmol)、4-アミノピリジン(188mg, 2.0mmol)を氷冷下で加えた後、室温で 15 時間攪拌した。反応終了後、クロロホルム(15mL)、飽和重曹水(15mL)を加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去濃縮後、分取薄層クロマトグラフィーで精製(クロロホルム:メタノール=90:10)することにより表題化合物を淡黄色結晶として(56mg, 収率 38%)を得た (表 30 参照)。

#### 実施例 7-1

3-ジメチルアミノメチル-8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン

実施例 5-1 と同様にして得られた 8-エトキシ-3-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン(200 mg, 0.80 mmol)を THF (5 mL)に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(134  $\mu$ L, 0.96 mmol)とメタンサルホニルクロリド(68  $\mu$ L, 0.88 mmol)を順次加えた。同温で 30 分間攪拌した後、40%ジメチルアミン水溶液(7.0 mL)を一気に加え、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に水(20 mL)とクロロホルム(20 mL)を加え、有機層を分離した。水層をさらにクロロホルム(10 mL)で抽出した後、有機層を合わせて濃縮した。得られた残渣を 1N 塩酸(5 mL)に溶解し、酢酸エチル(5 mL)で 3 回洗浄後、水層を飽和重曹水で中和し、クロロホルム(5 mL)で 2 回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をヘキサンで洗浄することにより、表題化合物(128 mg, 収率 58%を無色の結晶として得た (表 30 参照)。

#### 実施例 7-2

8-ブトキシ-3-アミノメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒ

## ドロキノリン

実施例 5-1 と同様にして得られた 8-ブトキシ-3-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン(431 mg, 1.55 mmol)を THF(10 mL)に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(260  $\mu$ L, 1.87 mmol)とメタンサルホニルクロリド(132  $\mu$ L, 1.71 mmol)を順次加えた。同温で 20 分間攪拌した後、28%アンモニア水(20 mL)を一気に加え、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に水(20 mL)とクロロホルム(20 mL)を加え、有機層を分離した。水層をさらにクロロホルム(10 mL)で抽出した後、有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:アンモニア水=90:10:1)で精製することにより、表題化合物(146 mg, 34%)を無色結晶として得た(表 3 1 参照)。

上記実施例 7-1 又は実施例 7-2 と同様にして実施例 7-3 に示す化合物を得た。当該化合物の化学構造式及び物性値を表 3 1 に示す。

## 実施例 8-1

N-[(8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)メチル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 7-2 で得られた 8-ブトキシ-3-アミノメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン(56.6 mg, 0.205 mmol)をクロロホルム(1 mL)に溶解し、氷冷下、4-フルオロフェニルイソシアナート(25.6  $\mu$ L, 0.225 mmol)を順次加えた。同温で 30 分間攪拌した後、メタノール(30  $\mu$ L)とトリエチルアミン(30  $\mu$ L)を加え、さらに 30 分間攪拌した。減圧濃縮し、得られた残渣をトルエンで洗浄することにより、表題化合物(73 mg, 収率 86%)を無色結晶として得た(表 3 1 参照)。

## 実施例 8-2

N-[(8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)メチル]-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド

実施例 7-2 で得られた 8-ブトキシ-3-アミノメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン(77.7 mg, 0.281 mmol)、4-ヒドロキシフェニル酢酸(47.0 mg, 0.309 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(41.8 mg, 0.309 mmol)を DMF (3 mL) に溶解し、EDC (59.2 mg, 0.309 mmol) と triethylamine (30  $\mu$ L) を順次加えた。50°C で 3 時間攪拌した後、飽和重曹水 (3 mL) とトルエン (5 mL) を加えて析出した結晶をろ取し、水、1N 塩酸、水、酢酸エチルで順次洗浄することにより、表題化合物 (88 mg, 収率 76%) を無色結晶として得た (表 3 2 参照)。

表 1

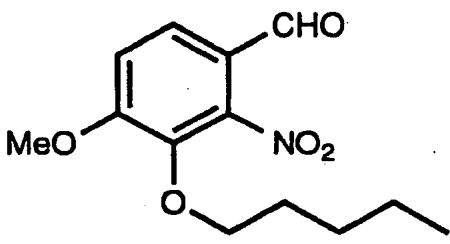
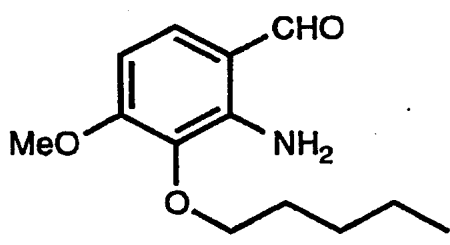
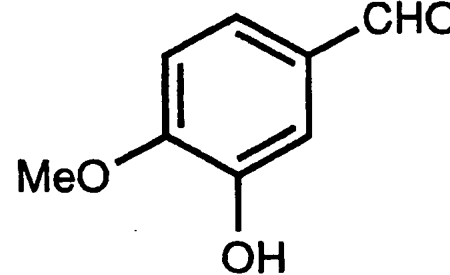
参考例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
1 	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.80(1H, s) 7.64(1H, d, J=8.6Hz) 7.09(1H, d, J=8.6Hz) 4.11(2H, t, J=6.6Hz) 3.99(3H, s) 1.60-1.80(2H, m) 1.28-1.47(4H, m) 0.92(3H, t, J=7.1Hz)		FAB+ 268[M+H] (80) 198 (100)
2 	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.52(1H, s) 7.22(1H, d, J=9.0Hz) 6.90(1H, d, J=9.0Hz) 4.41(2H, t, J=6.9Hz) 3.97(3H, s) 2.0-2.3(2H, bs) 1.7-1.9(2H, m) 1.3-1.5(4H, m) 0.92(3H, t, J=7.2Hz)		FAB+ 238[M+H] (100)
3  淡黄色结晶 / 113-114	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.84(s, 1H) 7.45(s, 1H) 7.43(d, 1H, J = 8.7 Hz) 6.98(d, 1H, J = 8.7 Hz) 6.40(bs, 1H) 4.00(s, 3H)		FAB+ 153[M+H] (100)

表 2

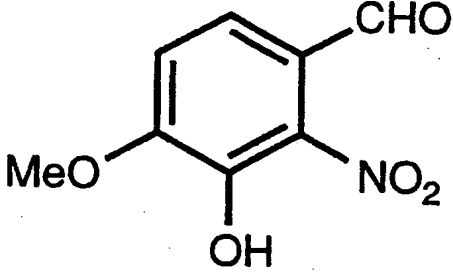
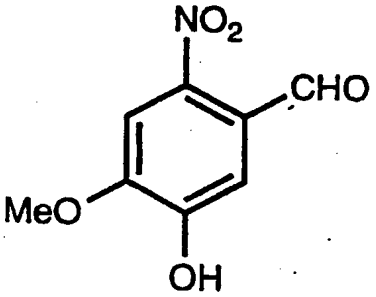
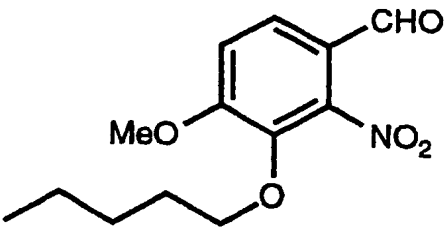
参考例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
4a 	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 10.91(bs, 1H) 9.57(s, 1H) 7.59(d, 1H, J=8.4Hz) 7.35(d, 1H, J=8.4Hz) 3.99(3H, s)		FAB- 232[M+H] (20) 185(100)
4b 	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 10.91(bs, 1H) 10.18(s, 1H) 7.83(s, 1H) 7.22(s, 1H) 3.96(3H, s)		FAB- 232[M+H] (20) 185(100)
5a 	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.79(s, 1H) 7.64(d, 1H, J = 8.6 Hz) 7.06(d, 1H, J = 8.6 Hz) 4.09(t, 2H, J = 6.7 Hz) 4.00(s, 3H) 1.7-1.8(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.92(t, 3H, J = 7.1 Hz)		



表 3

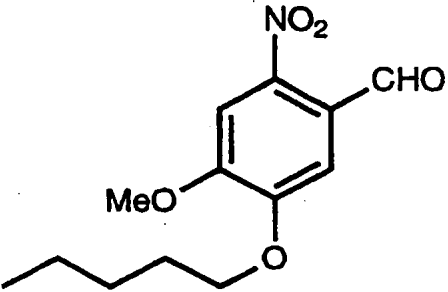
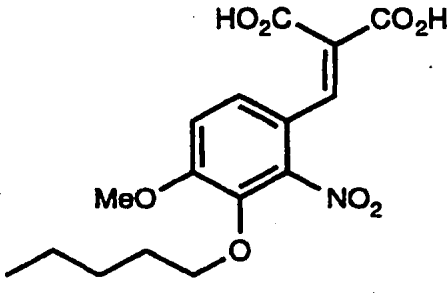
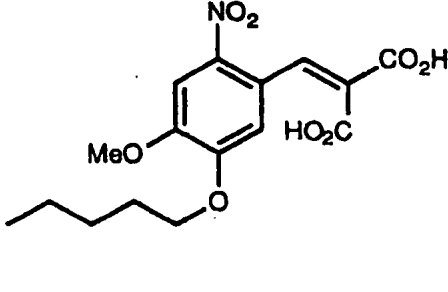
参考例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
<b>5b</b> 	CDCl <sub>3</sub> 300MHz 10.43(s, 1H) 7.61(s, 1H) 7.39(s, 1H) 4.16(t, 2H, J = 6.7 Hz) 4.16(s, 3H) 1.8-2.0(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.94(t, 3H, J = 6.9 Hz)		
<b>6a</b> 	CDCl <sub>3</sub> 300MHz 9.50(bs, 2H) 7.81(s, 1H) 7.38(d, 1H, J = 8.4 Hz) 7.00(d, 1H, J = 8.4 Hz) 4.05(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.93(s, 3H) 1.6-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.91(t, 3H, J = 6.9 Hz)		FAB+ 354[M+H+] (100)
<b>6b</b> 	CDCl <sub>3</sub> 300MHz 9.50(bs, 2H) 8.67(s, 1H) 7.76(s, 1H) 6.82(s, 1H) 4.10(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.97(s, 3H) 1.8-2.0(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.91(t, 3H, J = 6.9 Hz)		FAB+ 354[M+H+] (100)

表 4

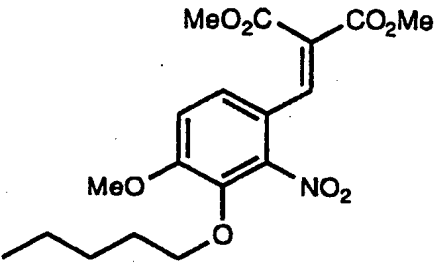
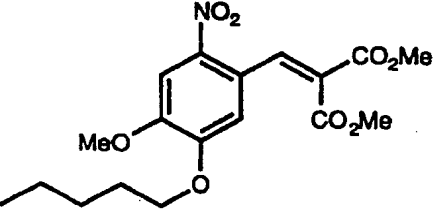
参考例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
<p>7a</p>  <p>淡茶色結晶 /</p>	<p>CDC13,300MHz</p> <p>7.53(s, 1H)  7.19(d, 1H, J = 8.8 Hz)  6.97(d, 1H, J = 8.8 Hz)  4.04(t, 2H, J = 6.8 Hz)  3.93(s, 3H)  3.83(s, 3H)  3.79(s, 3H)  1.7-1.8(m, 2H)  1.3-1.5(m, 4H)  0.92(t, 3H, J = 7.0 Hz)</p>		<p>FAB+</p> <p>382[M-H+]  (100)</p>
<p>7b</p>  <p>淡茶色結晶 /</p>	<p>CDC13,300MHz</p> <p>8.22(s, 1H)  7.76(s, 1H)  6.85(s, 1H)  4.11(t, 2H, J = 6.7 Hz)  3.97(s, 3H)  3.88(s, 3H)  3.66(s, 3H)  1.8-2.0(m, 2H)  1.3-1.5(m, 4H)  0.94(t, 3H, J = 6.8 Hz)</p>		<p>FAB+</p> <p>382[M-H+]  (100)</p>

表 5

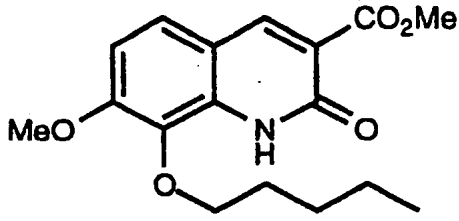
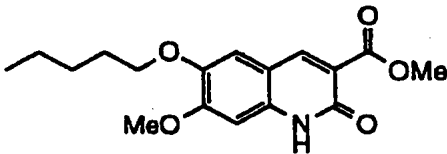
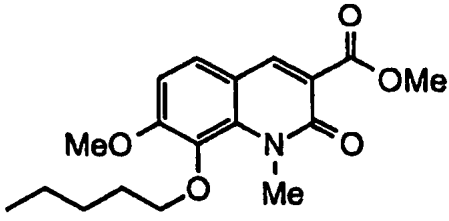
実施例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
1-1  無色結晶 / 130-131	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.04 (1H, bs) 8.50 (1H, s) 7.36 (1H, d, J=9.0Hz) 6.88 (1H, d, J=9.0Hz) 4.13 (2H, t, J=6.9Hz) 3.96 (3H, s) 3.74 (3H, s) 1.7-1.9 (2H, m) 1.3-1.5 (4H, m) 0.94 (3H, t, J=7.2Hz)	KBr 3423 2952 1742 1642 1505 1269	FAB+ 320(M+H+) (100) 288(70)
1-2  無色結晶 / 194-195	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 12.6 (s, 1H) 8.54 (s, 1H) 6.98 (s, 1H) 6.95 (s, 1H) 4.04 (t, 2H, J = 6.9 Hz) 4.04 (s, 3H) 3.70 (s, 3H) 1.8-2.0 (m, 2H) 1.3-1.6 (m, 4H) 0.95 (t, 3H, J = 6.9 Hz)	KBr 3444 2953 1730 1645 1571 1511 1484 1421 1269 1228 1900	FAB+ 320(M+H+) (100) 288(100)
1-3  淡茶色結晶 / 102-103	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 8.33(s, 1H) 7.36(d, 1H, J = 8.7 Hz) 6.92(d, 1H, J = 8.7 Hz) 3.98(s, 3H) 3.97(s, 3H) 3.94(s, 3H) 3.85(t, 2H, 6.8 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.93(t, 3H, J = 6.9 Hz)	KBr 2938 1703 1659 1613 1590 1500 1453 1274 1059 800	FAB+ 334[M-H+] (100)

表 6

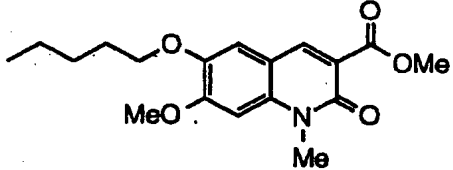
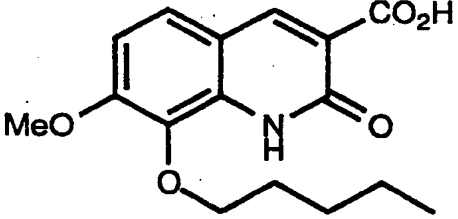
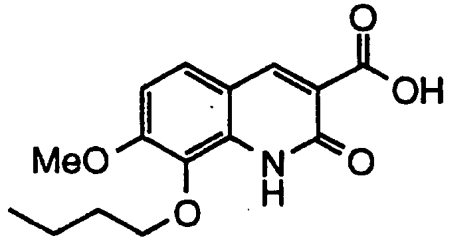
実施例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
<p>1-4</p>  <p>無色結晶 / 124-125</p>	<p>DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz</p> <p>8.42(s, 1H) 7.44(s, 1H) 6.97(s, 1H) 3.98(t, 2H, J = 6.6 Hz) 3.97(s, 3H) 3.78(s, 3H) 3.65(s, 3H) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.90(t, 3H, J = 6.8 Hz)</p>	<p>KBr</p> <p>2948 1736 1260 1080 795</p>	<p>FAB+</p> <p>334(M+H+) (100) 302(100)</p>
<p>2-1</p>  <p>淡黄色結晶 / 178-179</p>	<p>CDCI<sub>3</sub>, 300MHz</p> <p>14.00(1H,s) 9.42(1H,bs) 8.87(1H,s) 7.51(1H,d,J=9.0Hz) 7.03(1H,d,J=9.0Hz) 4.18(2H,t,J=6.9Hz) 4.01(3H,s) 1.7-1.8(2H,m) 1.3-1.5(4H,m) 0.95(3H,t,J=6.9Hz)</p>	<p>KBr</p> <p>3423 2952 1742 1642 1505 1269</p>	<p>FAB+</p> <p>306[M+H+] (100)</p>
<p>2-2</p>  <p>無色結晶 / 182-184</p>	<p>CDCI<sub>3</sub>, 300MHz</p> <p>14.98 (br s, 1H) 9.51 (br s, 1H) 8.87 (s, 1H) 7.51 (d, J=9.0 Hz, 1H) 7.04 (d, J=9.0 Hz, 1H) 4.20 (t, J=6.9 Hz, 2H) 4.02 (s, 3H) 1.81 (m, 2H) 1.51 (m, 2H) 1.00 (t, J=6.9 Hz, 3H)</p>	<p>KBr</p> <p>1723 1630 1506 1283 1258 1099</p>	

表 7

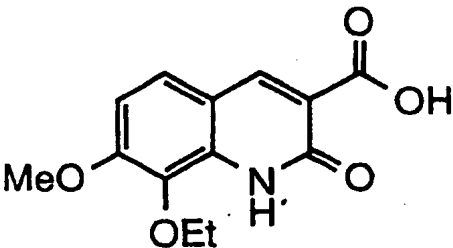
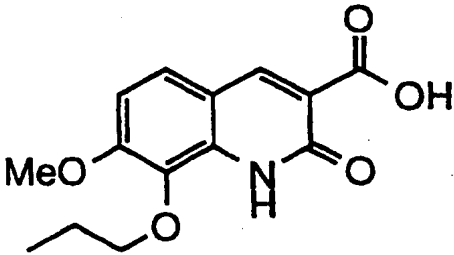
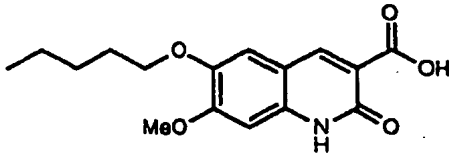
実施例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
2-3  無色結晶 / 242-244	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 14.00 (br s, 1H) 9.71 (br s, 1H) 8.88 (s, 1H) 7.52 (d, J=9.0 Hz, 1H) 7.04 (d, J=9.0 Hz, 1H) 4.29 (q, J=6.9 Hz, 2H) 4.02 (s, 3H) 1.44 (t, J=6.9 Hz, 3H)	KBr 1736 1634 1504 1474 1282 1259 1095	
2-4  無色結晶 / 178-181	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 12.37 (brs, 1H) 8.90 (s, 1H) 7.81 (d, 1H, J=9.2 Hz) 7.27 (d, 1H, J=9.2 Hz) 3.97 (m, 5H) 1.80 (q, 2H, J=7.3 Hz) 0.95 (t, 3H, J=7.6 Hz)	KBr 3188 1735 1630 1507 1286	
2-5  無色結晶 / 290<dec.	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 14.96 (s, 1H) 13.05 (s, 1H) 8.81 (s, 1H) 7.55 (s, 1H) 7.01 (s, 1H) 4.01 (t, 2H, J = 6.6 Hz) 3.90 (s, 3H) 1.7-1.9 (m, 2H) 1.3-1.5 (m, 4H) 0.91 (t, 3H, J = 6.8 Hz)	KBr 3422 1685 1211	FAB+ 305 (M+H+)(100)

表 8

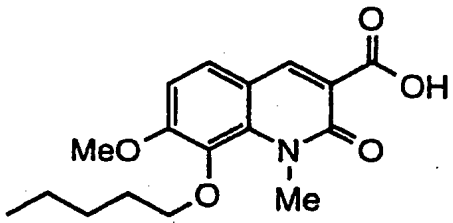
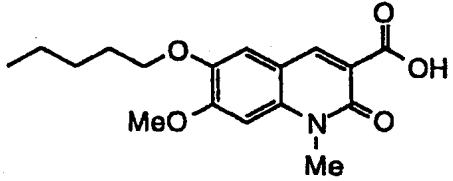
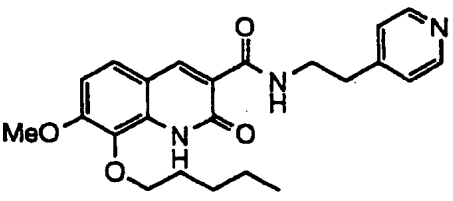
実施例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
2-6  無色結晶 / 188-189	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 14.58(s, 1H) 8.76(s, 1H) 7.52(d, 1H, J = 8.8 Hz) 7.07(d, 1H, J = 8.8 Hz) 4.02(s, 3H) 3.93(s, 3H) 3.91(t, 2H, J = 6.9 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 7.1 Hz)	KBr 2956 1735 1622 1560 1509 1458 1379 1280 1067	FAB+ 320(M+H+) (100) 302(100)
2-7  無色結晶 / 196-197	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 14.70(s, 1H) 8.78(s, 1H) 7.11(s, 1H) 6.83(s, 1H) 4.08(t, 2H, J = 6.8 Hz) 4.06(s, 3H) 3.86(s, 3H) 1.8-2.0(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 7.1 Hz)	KBr 3448 1718 1654 1560 1508 1271	FAB+ 320(M+H+) (50) 302(100)
3-1  無色結晶 / 98.0~99.0°C	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.74(1H, br) 9.13(1H, bs) 8.49(1H, s) 8.53(2H, d, J=6.0Hz) 7.46(1H, d, J=8.9Hz) 7.22(2H, d, J=6.0Hz) 6.94(1H, d, J=8.9Hz) 4.14(2H, t, J=6.9Hz) 3.98(3H, s) 3.76(2H, q, J=6.7Hz) 2.97(2H, t, J=7.2Hz) 1.74-1.88(2H, m) 1.35-1.53(4H, m) 0.95(3H, t, J=7.1Hz)	KBr 3257 2938 1672 1622 1530 1261 1112 805	FAB+ 410[M+H+] (60) 288 (60)

表 9

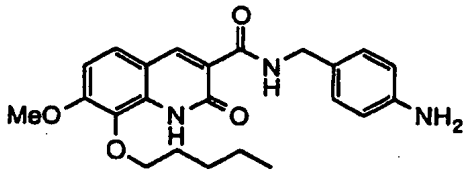
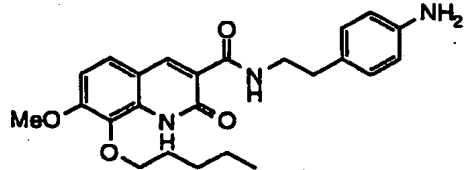
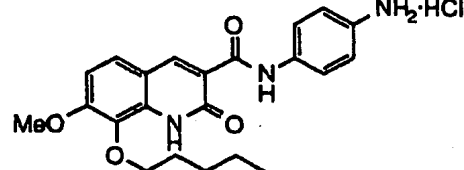
実施例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
3-2  無色アモルファス /	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.87(1H, bt) 9.10(1H, bs) 8.89(1H, s) 7.45(1H, d, J=8.8Hz) 7.18(2H, d, J=8.3Hz) 6.93(1H, d, J=8.8Hz) 6.66(2H, d, J=8.3Hz) 4.56(2H, d, J=6.0Hz) 4.13(2H, t, J=6.9Hz) 3.97(3H, s) 1.71-1.87(2H, m) 1.30-1.50(4H, m) 0.94(3H, t, J=7.1Hz)	KBr 3232 2954 1668 1622 1520 1260 1109 801	FAB+ 410[M+H] (40) 288 (20)
3-3  無色結晶 / 125.0~126.0°C	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.63(1H, bt) 9.10(1H, bs) 8.85(1H, s) 7.44(1H, d, J=8.7Hz) 7.07(2H, d, J=8.4Hz) 6.93(1H, d, J=8.7Hz) 6.66(1H, d, J=8.4Hz) 4.13(2H, t, J=6.8Hz) 3.97(3H, s) 3.67(2H, q, J=6.8Hz) 2.83(2H, t, J=7.2Hz) 1.75-1.88(2H, m) 1.30-1.50(4H, m) 0.95(3H, t, J=7.2Hz)	KBr 3248 2928 1672 1625 1539 1260 1112 802	FAB+ 424[M+H] (40)
3-4  無色結晶 / 267.0~268.0°C	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 12.1(1H, s) 11.7(1H, s) 8.88(1H, s) 7.77(2H, d, J=9.0Hz) 7.75(1H, d, J=9.0Hz) 7.26(2H, d, J=9.0Hz) 7.18(1H, d, J=9.0Hz) 4.00(2H, t, J=6.9Hz) 1.70-1.83(2H, m) 1.30-1.50(4H, m) 0.89(3H, t, J=7.2Hz)	KBr 2954 1672 1622 1552 1498 1284 1263	FAB+ 296 (30) 288 (100) 218 (70)

表 10

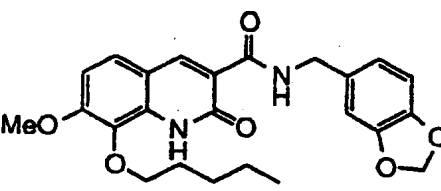
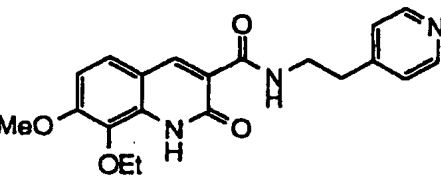
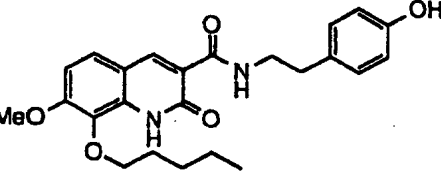
実施例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
3-5  無色結晶 / 126-127	CDCl <sub>3</sub> ,300MHz 13.99 9.18(bt, 1H) 9.18(s, 1H) 8.90(s, 1H) 7.47(d, 1H, J = 8.8 Hz) 6.95(d, 1H, J = 8.8 Hz) 6.8-6.9(m, 2H) 6.77(d, 1H, J = 7.9 Hz) 5.95(s, 2H) 4.59(d, 2H, J = 5.8 Hz) 4.14(t, 2H, J = 8.7 Hz) 3.99(s, 3H) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 7.1 Hz)	KBr 2956 1684 1619 1535 1263	FAB+ 439[M+H+] (100)
3-6  無色結晶 / 201-211	CDCl <sub>3</sub> ,300MHz 9.80 (br t, J=5.9 Hz, 1H) 9.21 (br s, 1H) 8.81 (s, 1H) 8.58 (d, J=5.9 Hz, 2H) 7.53 (d, J=6.2 Hz, 2H) 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H) 6.96 (d, J=8.8 Hz, 1H) 4.25 (q, J=7.1 Hz, 2H) 3.99 (s, 3H) 3.83 (q, J=6.6 Hz, 2H) 3.12 (t, J=7.0 Hz, 2H) 1.43 (t, J=7.1 Hz, 3H)	KBr 1672 1626 1538 1500 1375 1286 1260 1223 1115	(ESI+) 368 264 246 (ESI-) 366 323
3-7  無色結晶 / 106-107	9.71(bt, 1H) 9.18(s, 1H) 8.86(s, 1H) 7.44(d, 1H, J = 8.7 Hz) 7.12(d, 2H, J = 8.4 Hz) 6.93(d, 1H, J = 8.4 Hz) 6.80(d, 2H, J = 8.4 Hz) 6.23(s, 1H) 4.12(t, 2H, J = 6.6 Hz) 3.97(s, 3H) 3.70(q, 2H, J = 7.2 Hz) 2.87(t, 2H, J = 7.2 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.94(t, 3H, J = 7.2 Hz)	KBr 3246 2932 1673 1625 1537 1515 1500 1262 1110	FAB+ 425(M+H+) (100) 288(75)



表 1 1

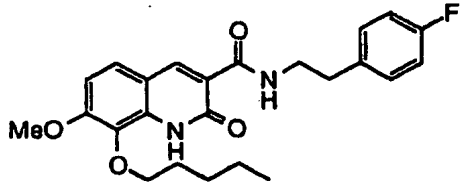
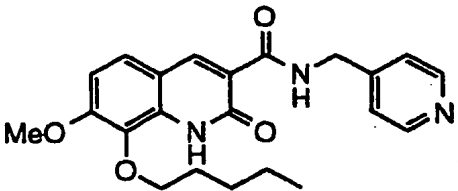
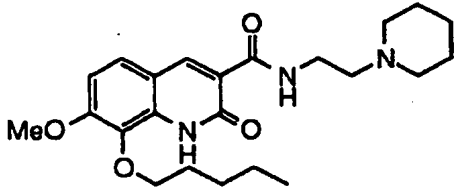
実施例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
3-8  無色結晶 / 105-106	9.67(bt, 1H) 9.11(s, 1H) 8.85(s, 1H) 7.45(d, 1H, J = 8.7 Hz) 7.2-7.3(m, 2H) 7.00(t, 2H, J = 8.7 Hz) 6.93(d, 1H, J = 8.7 Hz) 4.13(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.97(s, 3H) 3.97(q, 2H, J = 7.2 Hz) 2.92(t, 2H, J = 7.2 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.6(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 6.9 Hz)	KBr 3286 2962 1661 1614 1533 1497 1262	FAB+ 427(M+H+) (100) 288(40)
3-9  無色結晶 / 164-163	CDCI3,300MHz 10.16(bt, 1H) 9.26(s, 1H) 8.90(s, 1H) 8.55(d, 2H, J = 6.8 Hz) 7.47(d, 1H, J = 8.8 Hz) 7.28(d, 2H, J = 6.8) 6.87(d, 1H, J = 8.8 Hz) 4.70(t, 2H, J = 6.0 Hz) 4.15(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.99(s, 3H) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 6.9 Hz)	KBr 2956 1684 1619 1535 1263	FAB+ 396(M+H+) (100) 288(40)
3-10  黄色油状 /	CDCI3,300MHz 9.76(bt, 1H) 9.12(s, 1H) 8.85(s, 1H) 7.44(d, 1H, J = 9.0 Hz) 6.93(d, 1H, J = 9.0 Hz) 4.13(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.97(s, 3H) 3.60(q, 2H, J = 6.6 Hz) 2.59(t, 2H, J = 6.6 Hz) 2.4-2.5(m, 4H) 1.7-1.9(m, 2H) 1.5-1.7(m, 4H) 1.3-1.5(m, 6H) 0.95(t, 3H, J = 6.9 Hz)	Neat 2932 1667 1537 1504	FAB+ 416(M+H+) (100) 331(50) 288(40)

表 1 2

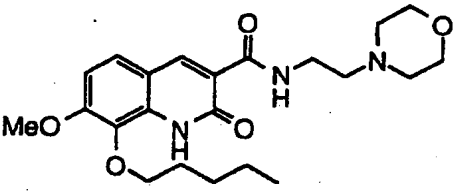
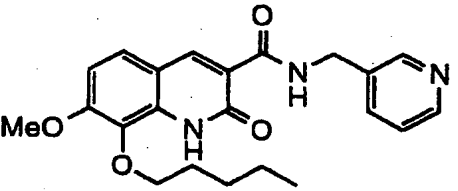
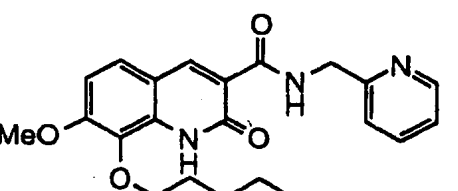
実施例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
3-11  無色結晶 / 94-96	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.81(bt, 1H) 9.13(s, 1H) 8.86(s, 1H) 7.45(d, 1H, J = 8.9 Hz) 6.94(d, 1H, J = 8.9 Hz) 4.13(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.98(s, 3H) 3.7-3.8(m, 4H) 3.61(q, 2H, J = 6.4 Hz) 2.62(t, 2H, J = 6.4 Hz) 2.5-2.6(m, 4H) 1.7-1.9(m, 2H) 1.4-1.5(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 7.1 Hz)	KBr 3438 2953 1718 1639 1507 1486 1287	FAB+ 418(M+H+) (100)
3-12  無色結晶 / 143-144	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 10.07(bt, 1H) 9.16(s, 1H) 8.89(s, 1H) 8.64(s, 1H) 8.52(d, 1H, J = 1.7 Hz) 7.7(d, 1H, J = 7.9 Hz) 7.47(t, 1H, J = 8.8 Hz) 7.26(dd, 1H, J = 7.9, 1.7 Hz) 6.95(d, 1H, J = 8.8 Hz) 4.70(d, 2H, J = 6.0 Hz) 4.14(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.98(s, 3H) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.94(t, 3H, J = 7.1 Hz)	KBr 2956 1684 1618 1537 1264	FAB+ 396(M+H+) (100) 288(40)
3-13  無色結晶 / 141-142	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 10.35(bt, 1H) 9.17(s, 1H) 8.90(s, 1H) 8.60(d, 1H, J = 4.7 Hz) 7.65(dt, 1H, J = 7.7, 1.7 Hz) 7.46(d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.61(t, 1H, J = 7.7 Hz) 7.16(dt, 1H, J = 4.7, 1.7 Hz) 6.94(d, 1H, J = 8.9 Hz) 4.84(t, 2H, J = 5.6 Hz) 4.14(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.98(s, 3H) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.94(t, 3H, J = 6.9 Hz)	KBr 2931 1668 1622 1526 1262	FAB+ 396(M+H+) (100) 288(40)

表 1 3

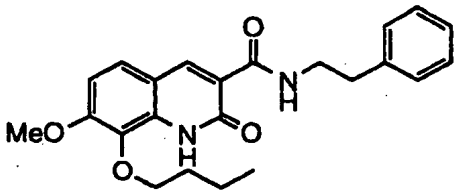
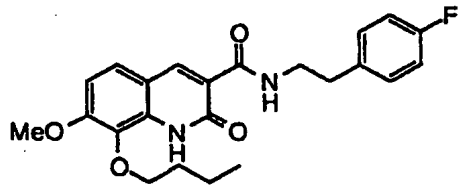
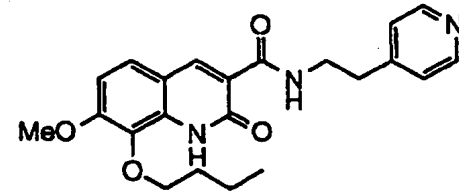
実施例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
3-14  無色結晶 / 91-93	CDCl <sub>3</sub> ,300MHz 9.97 (9.97 (br t, J=5.9 Hz, 1H) 9.12 (br s, 1H) 8.86 (s, 1H) 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.35-7.23 (m, 5H) 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H) 4.14 (t, J=7.0 Hz, 2H) 3.97 (s, 3H) 3.74 (q, J=6.8 Hz, 2H) 2.95 (t, J=7.1 Hz, 2H) 1.81 (quintet, J=7.1 Hz, 2H) 1.51 (m, 2H) 1.00 (t, J=7.3 Hz, 3H)br t, J=5.9 Hz, 1H)	KBr 1660 1613 1535 1375 1260 1133	(fab+, NBA) 395 274 218 (fab-, NBA) 393 305 153
3-15  無色結晶 / 125-127	CDCl <sub>3</sub> ,300MHz 9.67 (br t, J=5.9 Hz, 1H) 9.12 (br s, 1H) 8.85 (s, 1H) 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.24 (m, 2H) 7.00 (m, 2H) 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H) 4.14 (t, J=7.0 Hz, 2H) 3.97 (s, 3H) 3.71 (q, J=6.8 Hz, 2H) 2.92 (t, J=7.1 Hz, 2H) 1.80 (quintet, J=7.1 Hz, 2H) 1.51 (m, 2H) 1.00 (t, J=7.3 Hz, 3H)	2964 1661 1613 1532 1376 1259 1111	(fab+, NBA) 413 274 218 (fab-, NBA) 411 305 153
3-16  無色結晶 / 135-136	CDCl <sub>3</sub> ,300MHz 9.73 (br t, J=5.9 Hz, 1H) 9.14 (br s, 1H) 8.85 (s, 1H) 8.53 (d, J=6.2 Hz, 2H) 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.21 (d, J=5.9 Hz, 2H) 6.94 (d, J=8.8 Hz, 1H) 4.15 (t, J=6.9 Hz, 2H) 3.98 (s, 3H) 3.76 (q, J=6.7 Hz, 2H) 2.96 (t, J=7.3 Hz, 2H) 1.80 (quintet, J=7.5 Hz, 2H) 1.51 (m, 2H) 1.00 (t, J=7.3 Hz, 3H)	KBr 1676 1626 1537 1499 1370 1284 1260 1113	(fab+, NBA) 396 274 218 (fab-, NBA) 394 305 153

表 1 4

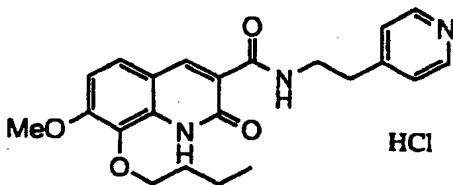
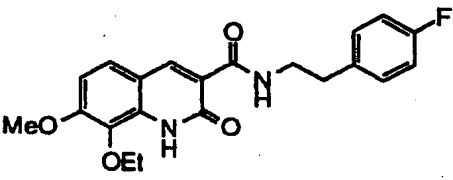
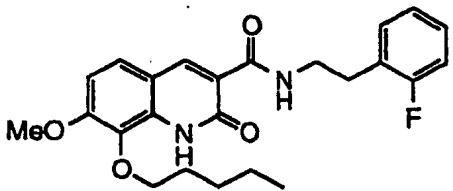
実施例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
3-17  無色結晶 / 218 (decomp)	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz (br s, 1H) 9.79 (t, J=5.9 Hz, 1H) 8.84 (d, J=6.6 Hz, 2H, J=6.6 Hz) 8.72 (s, 1H) 8.00 (d, J=6.6 Hz, 2H) 7.68 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.13 (d, J=8.8 Hz, 1H) 3.99 (t, J=6.9 Hz, 2H) 3.93 (s, 3H) 3.75 (q, J=6.5 Hz, 2H) 3.19 (t, J=6.6 Hz, 2H) 1.76 (quintet, J=7.3 Hz, 2H) 1.41 (m, 2H) 0.93 (t, J=7.3 Hz, 3H)	KBr 1676 1626 1537 1499 1370 1284 1260 1113	(ESI+) 396 292 274 (ESI-) 394 338 322
3-18  無色結晶 / 172-173	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.67 (br t, J=5.9 Hz, 1H) 9.17 (br s, 1H) 8.86 (s, 1H) 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.24 (m, 2H) 7.00 (m, 2H) 6.94 (d, J=8.8 Hz, 1H) 4.23 (q, J=7.1 Hz, 2H) 3.98 (s, 3H) 3.70 (q, J=7.1 Hz, 2H) 2.92 (t, J=7.1 Hz, 2H) 1.42 (t, J=7.0 Hz, 3H)	KBr 1666 1626 1509 1262 1218 1114	(ESI+) 385 264 246 (ESI-) 383 355 341
3-19  無色結晶 / 115-116	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.65 (bt, 1H) 9.12 (s, 1H) 8.82 (s, 1H) 7.40 (d, 1H, J = 8.8 Hz) 6.9-7.3 (m, 4H) 6.90 (d, 1H, J = 8.8 Hz) 4.09 (t, 2H, J = 6.6 Hz) 3.93 (s, 3H) 3.67 (q, 2H, J = 7.0 Hz) 2.96 (t, 2H, J = 7.0 Hz) 1.7-1.9 (m, 2H) 1.3-1.5 (m, 4H) 0.91 (t, 3H, J = 7.0 Hz)	KBr 3235 2951 1663 1611 1530 1483 1286	FAB+ 427 (M+H+) (100)

表 1 5

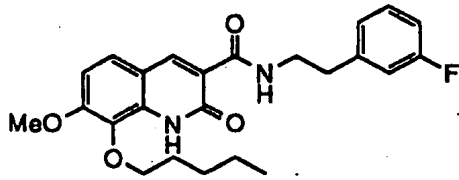
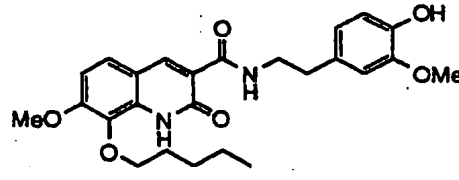
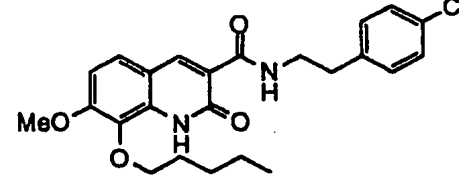
実施例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
3-20  無色結晶 / 115-116	9.69(bt, 1H) 9.16(s, 1H) 8.86(s, 1H) 7.45(d, 1H, J = 9.0 Hz) 7.2-7.4(m, 1H) 6.93(d, 1H, J = 9.0 Hz) 6.8-7.1(m, 3H) 4.13(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.97(s, 3H) 3.72(q, 2H, J = 7.2 Hz) 2.95(t, 2H, J = 7.2 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.94(t, 3H, J = 6.9 Hz)	KBr 3134 2958 1670 1626 1535 1482 1286	FAB+ 427(M+H+) (100)
3-21  無色結晶 / 120-121	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.71(bt, 1H) 9.16(s, 1H) 8.67(s, 1H) 7.47(d, 1H, J = 8.8 Hz) 6.89(d, 1H, J = 7.9 Hz) 6.7-6.9(m, 3H) 5.61(s, 1H) 4.15(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.99(s, 3H) 3.90(s, 3H) 3.70(q, 2H, J = 7.4 Hz) 2.89(t, 2H, J = 7.4 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.96(t, 3H, J = 7.1 Hz)	3310 2952 1672 1625 1598 1529 1516 1260	FAB+ 455(M+H+) (100)
3-22  無色結晶 / 139-140	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.70(bt, 1H) 9.16(s, 1H) 8.85(s, 1H) 7.45(d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.27(d, 2H, J = 8.4 Hz) 7.20(d, 2H, J = 8.4 Hz) 6.93(d, 1H, J = 8.9 Hz) 4.13(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.87(s, 3H) 3.70(q, 2H, J = 7.0 Hz) 2.92(t, 2H, J = 7.0 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 7.0 Hz)	KBr 3286 2960 1661 1613 1530 1496 1261	FAB+ 443(M+H+) (100)

表 1 6

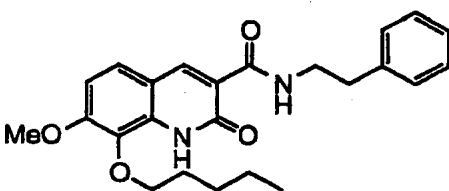
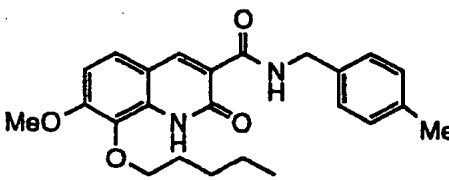
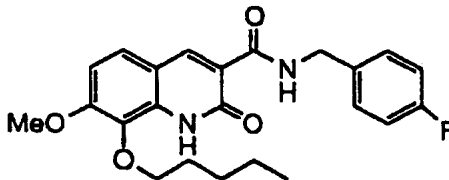
実施例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
3-23  無色結晶 / 127-128	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.67(bt, 1H) 9.12(s, 1H) 8.86(s, 1H) 7.45(d, 1H, J = 8.7 Hz) 7.2-7.4(m, 5H) 6.93(d, 1H, J = 8.7 Hz) 4.13(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.97(s, 3H) 3.74(q, 2H, J = 7.2 Hz) 2.95(t, 2H, J = 7.2 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 7.2 Hz)	KBr 3249 3139 2951 1661 1610 1284 1261 1116	FAB+ 409(M+H+) (100)
3-24  無色結晶 / 133-134	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.99(bt, 1H) 9.21(s, 1H) 8.91(s, 1H) 7.46(d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.28(d, 2H, J = 7.9 Hz) 7.15(d, 2H, J = 7.9 Hz) 6.94(d, 1H, J = 8.9 Hz) 4.66(d, 2H, J = 5.7 Hz) 4.14(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.98(s, 3H) 2.34(s, 3H) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 7.1 Hz)	KBr 3263 3417 1663 1618 1596 1587 1265 1262 1110	FAB+ 408(M+H+) (100)
3-25  無色結晶 / 132-133	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 10.01(bt, 1H) 9.13(s, 1H) 8.99(s, 1H) 7.47(d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.3-7.4(m, 2H) 7.01(t, 2H, J = 8.7 Hz) 6.94(d, 1H, J = 8.9 Hz) 4.64(d, 2H, J = 5.8 Hz) 4.14(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.98(s, 3H) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.94(t, 3H, J = 7.1 Hz)	KBr 3242 1664 1619 1537 1510 1263	FAB+ 413(M+H+) (100)

表 1 7

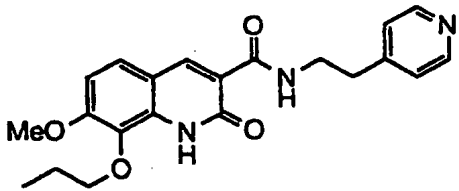
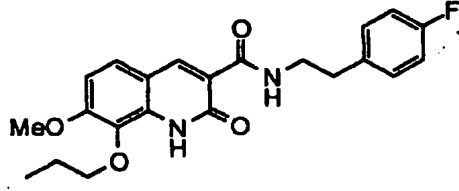
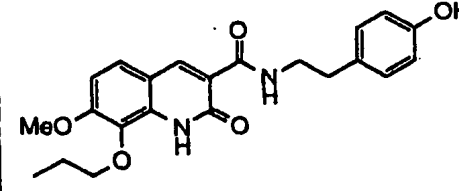
実施例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
3-26  無色結晶 / 146-149	DMSO-d <sub>6</sub> ,300MHz 11.42(brs,1H) 9.76(t,1H,J=5.4Hz) 8.75(s,1H) 8.47(d,2H,J=6.0Hz) 7.68(d,1H,9.3Hz) 7.30(d,2H,J=5.7Hz) 7.13(d,1H,J=9.0Hz) 3.95(m,5H) 3.64(q,2H,J=6.3Hz) 2.88(t,2H,6.9Hz) 1.78(m,2H) 0.94(t,3H,J=7.2Hz)	KBr 1671 1627 1537 1374 1265	(FAB+) 382(M+H+) (80)
3-27  無色結晶 / 153-157	DMSO-d <sub>6</sub> ,300MHz 11.42(brs,1H) 9.75(t,1H,J=6.0Hz) 8.75(s,1H) 7.68(d,1H,J=8.7Hz) 7.31(m,2H) 7.12(m,3H) 3.95(m,5H) 3.58(q,2H,J=6.3Hz) 2.84(t,2H,J=6.9Hz) 1.78(m,2H) 0.94(t,3H,J=7.2Hz)	KBr 2961 1666 1624 1536 1219	(FAB+) 399(M+H+) (90)
3-28  無色結晶 / 204-206	DMSO-d <sub>6</sub> ,300MHz 11.40(brs,1H) 9.73(t,1H,5.4Hz) 9.16(s,1H) 8.74(s,1H) 7.68(d,1H,J=9.3Hz) 7.12(d,1H,J=9.3Hz) 7.06(d,2H,J=8.4Hz) 6.68(d,2H,J=8.4Hz) 3.95(m,5H) 3.52(q,2H,J=6.0Hz) 2.72(t,2H,J=6.9Hz) 1.78(m,2H) 0.94(t,3H,J=7.2Hz)	KBr 3236 1668 1611 1538 1261	(FAB+) 397(M+H+) (70)

表 1 8

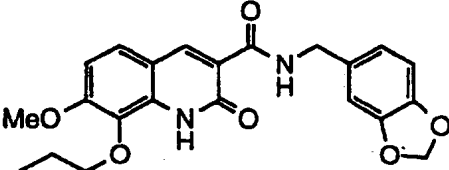
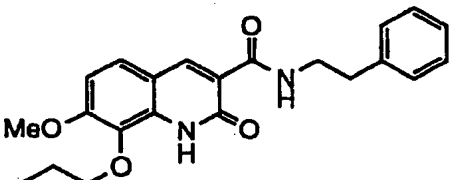
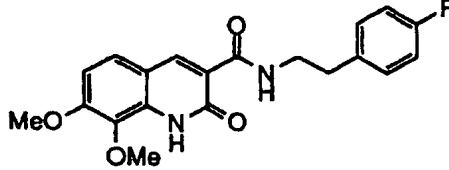
実施例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
3-29  無色結晶 / 140-143	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 11.41(brs, 1H) 10.04(t, 1H, J=5.7Hz) 8.79(s, 1H) 7.70(d, 1H, J=8.7Hz) 7.14(d, 1H, J=8.7Hz) 6.86(m, 3H) 5.99(s, 2H) 4.47(d, 2H, J=5.7Hz) 3.96(m, 5H) 1.78(m, 2H) 0.94(t, 3H, J=7.5Hz)	KBr 2967 1664 1618 1535 1259	(FAB+) 411(M+H+) (80)
3-30  無色結晶 / 136-138	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 11.41(brs, 1H) 9.77(t, 1H, J=6.0Hz) 8.75(s, 1H) 7.68(d, 1H, J=8.7Hz) 7.26(m, 5H) 7.13(d, 1H, J=8.7Hz) 3.95(m, 5H) 3.59(q, 2H, J=5.7Hz) 2.85(t, 2H, J=7.2Hz) 1.78(m, 2H) 0.94(t, 3H, J=7.5Hz)	KBr 1666 1625 1537 1261 1113	(FAB+) 381(M+H+) (100)
3-31  無色結晶 / 205-206	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.65(bt, 1H) 9.26(s, 1H) 8.86(s, 1H) 7.47(d, 1H, J = 8.7 Hz) 7.2-7.3(m, 2H) 7.00(t, 2H, J = 8.4 Hz) 6.94(d, 1H, J = 8.7 Hz) 4.00(s, 3H) 3.98(s, 3H) 3.70(q, 2H, J = 7.2 Hz) 2.92(t, 2H, J = 7.2 Hz)	KBr 3650 3250 1664 1509 1221	FAB+ 371(M+H+) (100) 232(90)



表 1 9

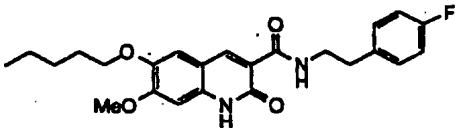
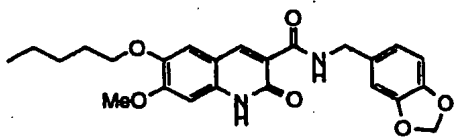
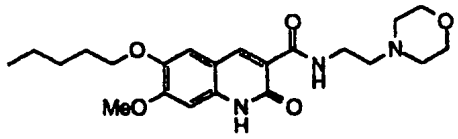
実施例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
3-32  無色結晶 / 257-258	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 12.24(s, 1H) 9.89(bt, 1H) 7.45(s, 1H) 7.2-7.4(m, 2H) 7.11(t, 2H, J = 8.9 Hz) 6.90(s, 1H) 3.99(t, 2H, J = 6.6 Hz) 3.86(s, 3H) 3.55(q, 2H, J = 7.3 Hz) 2.83(t, 2H, J = 7.3 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.90(t, 3H, J = 7.0 Hz)	KBr 3448 1670 1560 1508 1266	FAB+ 427(M+H+) (100)
3-33  無色結晶 / 252-253	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 10.75(s, 1H) 10.00(bt, 1H) 8.88(s, 1H) 7.08(s, 1H) 6.7-6.9(m, 3H) 6.64(s, 1H) 5.93(s, 2H) 4.61(d, 2H, J = 5.8 Hz) 4.05(t, 2H, J = 6.8 Hz) 3.98(s, 3H) 1.8-2.0(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 7.1 Hz)	3448 1671 1509 1266	FAB+ 439(M+H+) (100)
3-34  無色結晶 / 188-189	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 12.21(s, 1H) 9.98(bt, 1H) 8.71(s, 1H) 7.45(s, 1H) 6.90(s, 1H) 3.98(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.86(s, 3H) 3.5-3.7(m, 4H) 3.4-3.5(m, 2H) 2.6-2.7(m, 2H) 2.5-2.6(m, 4H) 1.6-1.9(m, 2H) 1.2-1.5(m, 4H) 0.93(t, 3H, J = 7.0 Hz)	KBr 3448 1676 1244	FAB+ 418(M+H+) (100)

表 20

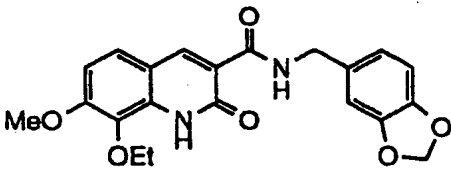
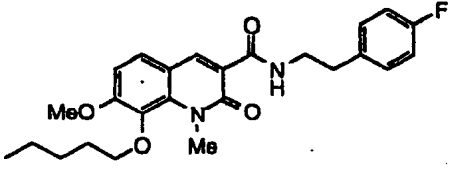
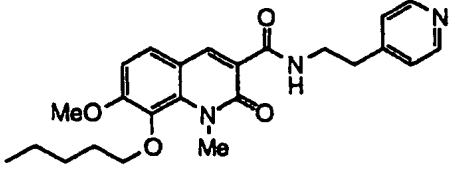
実施例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
3-35  無色結晶 / 158-160	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 11.54(brs, 1H) 10.05(t, 1H, J=5.9Hz) 8.79(s, 1H) 7.70(d, 1H, J=8.8Hz) 7.14(d, 1H, J=8.8Hz) 6.87(m, 3H) 5.99(s, 2H) 4.47(d, 2H, J=5.9Hz) 4.07(q, 2H, J=7.0Hz) 3.93(s, 3H) 1.32(t, 3H, J=7.0Hz)	KBr 3168 1673 1619 1536 1257 1106	(FAB+) 397(M+H+) (80)
3-36  無色結晶 / 136-137	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.90(bt, 1H) 8.74(s, 1H) 7.46(d, 1H, J = 8.7 Hz) 7.2-7.3(m, 2H) 6.9-7.1(m, 2H) 6.97(d, 1H, J = 8.7 Hz) 4.11(s, 3H) 4.09(s, 3H) 3.86(t, 2H, J = 6.8 Hz) 3.69(q, 2H, J = 7.3 Hz) 2.92(t, 2H, J = 7.3 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.6(m, 4H) 0.94(t, 3H, J = 7.1 Hz)	3231 2953 1673 1612 1535 1530 1270 1219	FAB+ 441(M+H+) (100) 302(90)
3-37  無色結晶 / 127-128	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.97(bt, 1H) 8.74(s, 1H) 8.52(d, 2H, J = 5.9 Hz) 7.48(d, 1H, J = 8.8 Hz) 7.21(d, 2H, J = 5.9 Hz) 6.99(d, 1H, J = 8.8 Hz) 4.00(s, 3H) 3.98(s, 3H) 3.87(t, 2H, J = 6.8 Hz) 3.75(q, 2H, J = 7.2 Hz) 2.96(t, 2H, J = 7.2 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.94(t, 3H, J = 7.1 Hz)	KBr 3448 2955 1672 1611 1579 1334 1452 1270	FAB+ 424(M+H+) (100)

表 2 1

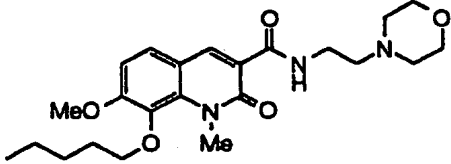
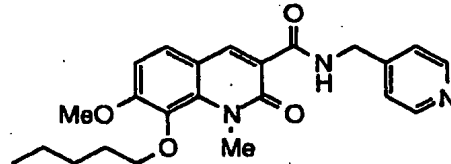
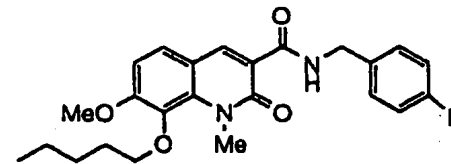
実施例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
3-38  無色結晶 / 102-103	CDCl <sub>3</sub> 300MHz 9.96(bt, 1H) 8.74(s, 1H) 7.46(d, 1H, J = 8.7 Hz) 6.97(d, 1H, J = 8.7 Hz) 4.02(s, 3H) 3.98(s, 3H) 3.85(t, 2H, J = 6.6 Hz) 3.7-3.8(m, 4H) 3.61(q, 2H, J = 6.6 Hz) 2.62(t, 2H, J = 6.6 Hz) 2.5-2.6(m, 4H) 1.8-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.94(t, 3H, J = 7.2 Hz)	KBr 3448 2948 1672 1612 1581 1560 1535 1452 1269	FAB+ 432(M+H+) (100)
3-39  無色結晶 / 146-147	CDCl <sub>3</sub> 300MHz 10.38(bt, 1H) 8.78(s, 1H) 8.55(d, 2H, J = 6.8 Hz) 7.49(d, 1H, J = 8.7 Hz) 7.28(d, 2H, J = 6.8) 7.00(d, 1H, J = 8.7 Hz) 4.69(t, 2H, J = 6.0 Hz) 4.08(s, 3H) 3.99(s, 3H) 3.89(t, 2H, J = 6.8 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 7.1 Hz)	KBr 3264 2957 1668 1609 1579 1526 1286	FAB+ 410(M+H+) (100)
3-40  無色結晶 / 132-133	CDCl <sub>3</sub> 300MHz 10.22(bt, 1H) 8.78(s, 1H) 7.48(d, 1H, J = 8.7 Hz) 7.3-7.4(m, 2H) 7.02(d, 1H, J = 8.7 Hz) 6.9-7.0(m, 3H) 4.64(d, 2H, J = 5.8 Hz) 4.00(s, 3H) 3.98(s, 3H) 3.87(t, 2H, J = 6.9 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.94(t, 3H, J = 6.9 Hz)	KBr 3448 1688 1610 1579 1560 1528 1288	FAB+ 427(M+H+) (100)

表 2 2

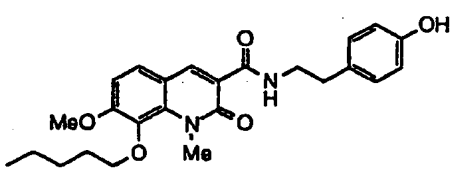
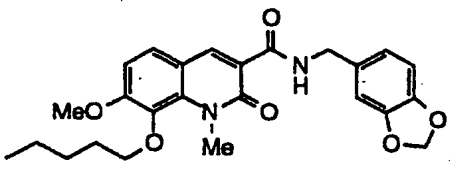
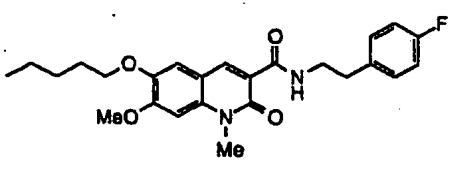
実施例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
3-41  無色結晶 / 180-181	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 10.01(bt, 1H) 8.75(s, 1H) 7.46(d, 1H, J = 8.8 Hz) 7.08(d, 2H, J = 8.4 Hz) 6.73(d, 1H, J = 8.8 Hz) 6.79(d, 2H, J = 8.4 Hz) 6.90(bs, 1H) 4.00(s, 3H) 3.98(s, 3H) 3.86(t, 2H, J = 6.8 Hz) 3.68(q, 2H, J = 7.2 Hz) 2.86(t, 2H, J = 7.2 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.94(t, 3H, J = 7.1 Hz)	KBr 3246 2939 1672 1606 1536 1514 1500 1270	FAB+ 439(M+H+) (100)
3-42  無色結晶 / 107-108	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 10.15(bt, 1H) 8.77(s, 1H) 7.47(d, 1H, J = 8.8 Hz) 6.98(d, 1H, J = 8.8 Hz) 6.87(d, 1H, J = 1.5 Hz) 6.84(dd, 1H, J = 7.7, 1.5 Hz) 6.75(d, 1H, J = 7.7 Hz) 5.92(s, 2H) 4.57(d, 2H, J = 5.5 Hz) 4.00(s, 3H) 3.98(s, 3H) 3.87(t, 2H, J = 7.0 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.94(t, 3H, J = 7.0 Hz)	KBr 2930 1268 800	FAB+ 453(M+H+) (100) 302(100)
3-43  無色結晶 / 147-148	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 10.00(bt, 1H) 8.77(s, 1H) 7.2-7.3(m, 2H) 7.10(s, 1H) 6.99(t, 2H, J = 8.6 Hz) 6.77(s, 1H) 4.07(t, 2H, J = 7.0 Hz) 4.02(s, 3H) 3.77(s, 3H) 3.70(q, 2H, J = 7.7 Hz) 2.92(t, 2H, J = 7.7 Hz) 1.7-2.0(m, 2H) 1.3-1.6(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 6.9 Hz)	KBr 2935 1672 1510 1426 1260	FAB+ 442(M+H+) (100) 302(100)

表 2 3

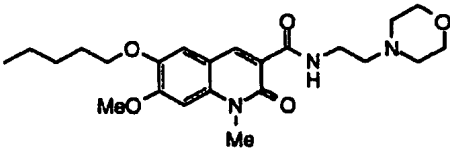
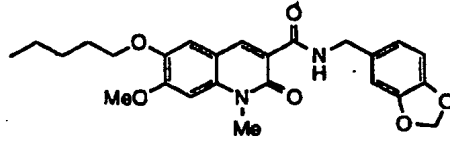
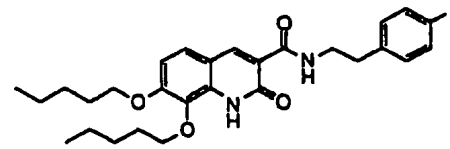
実施例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
3-44  無色結晶 / 174-175	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 10.06(bt, 1H) 8.77(s, 1H) 7.10(s, 1H) 6.77(s, 1H) 4.07(t, 2H, J = 7.0 Hz) 4.03(s, 3H) 3.78(s, 3H) 3.6-3.7(m, 4H) 3.62(q, 2H, J = 6.6 Hz) 2.63(t, 2H, J = 6.6 Hz) 2.5-2.6(m, 4H) 1.8-2.0(m, 2H) 1.3-1.6(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 7.0 Hz)	KBr 2934 1672 1609 1543 1430 1397 1260 1171 1120	FAB+ 432(M+H+) (100) 302(100)
3-45  無色結晶 / 176-177	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 10.24(t, 1H, J = 5.9 Hz) 8.81(s, 1H) 7.11(s, 1H) 6.88(s, 1H) 6.84(d, 1H, J = 8.1 Hz) 6.78(s, 1H) 6.75(d, 1H, J = 8.1 Hz) 5.92(s, 2H) 4.58(d, 2H, J = 5.9 Hz) 4.07(t, 2H, J = 7.0 Hz) 4.02(s, 3H) 3.76(s, 3H) 1.8-2.0(m, 2H) 1.3-1.6(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 7.0 Hz)	KBr 3448 1671 1542 1251	FAB+ 453(M+H+) (100) 302(100)
3-46  無色結晶 / 106-107	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.67(bt, 1H) 9.15(s, 1H) 8.85(s, 1H) 7.42(d, 1H, J = 8.7 Hz) 7.2-7.3(m, 2H) 7.00(t, 2H, J = 8.4 Hz) 6.91(d, 1H, J = 8.7 Hz) 4.15(t, 2H, J = 7.2 Hz) 4.12(t, 2H, J = 6.6 Hz) 3.70(q, 2H, J = 7.2 Hz) 2.92(t, 2H, J = 7.2 Hz) 1.7-1.9(m, 4H) 1.3-1.6(m, 8H) 0.95(t, 3H, J = 7.2 Hz) 0.95(t, 3H, J = 7.2 Hz)	KBr 3286 1654 1520 1500	FAB+ 483(M+H+) (100) 344(50)

表 2 4

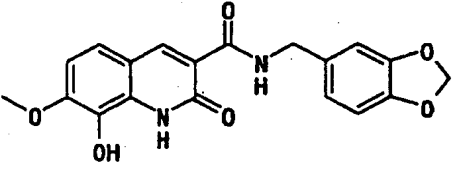
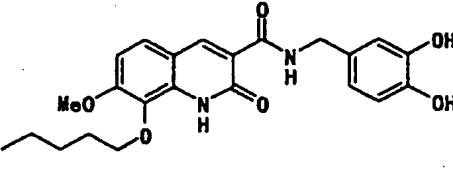
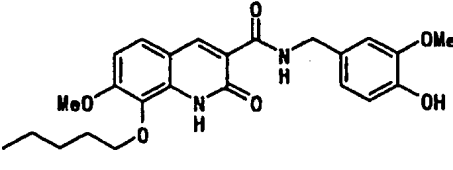
実施例化合物／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR m <sup>-1</sup>	MS
3-47  無色結晶 / 241~242	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 11.22 (bs, 1H) 10.10 (t, 1H, J = 5.8 Hz) 9.66 (s, 1H) 8.76 (s, 1H) 7.45 (d, 1H, J = 8.8 Hz) 7.14 (d, 1H, J = 8.8 Hz) 6.91 (s, 1H) 6.87 (d, 1H, J = 7.9 Hz) 6.82 (d, 1H, J = 7.9 Hz) 5.99 (s, 2H) 4.45 (d, 2H, J = 5.8 Hz) 3.91 (s, 3H)	KBr 3161 1655 1268 1113 1039 934 802 521	LCQ(+) 369 [M+H] (100)
3-48  無色結晶 / 124~125	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 11.42 (s, 1H) 9.96 (t, 1H, J = 5.7 Hz) 8.86 (s, 1H) 8.79 (s, 1H) 8.75 (s, 1H) 7.67 (d, 1H, J = 9.0 Hz) 7.14 (d, 1H, J = 9.0 Hz) 6.73 (d, 1H, J = 3.6 Hz) 6.68 (d, 1H, J = 8.1 Hz) 6.59 (dd, 1H, J = 8.1, 3.6 Hz) 4.38 (d, 2H, J = 5.7 Hz) 3.99 (t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.93 (s, 3H) 1.7-1.8 (m, 2H) 1.3-1.4 (m, 4H) 0.89 (t, 3H, J = 7.2 Hz)	KBr 3246 1672 1626 1536 1260 1109	FAB+ 427 [M+H] (100)
3-49  無色結晶 / 145~146	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 11.0 (bs, 1H) 10.2 (bs, 1H) 10.17 (bt, 1H) 8.76 (s, 1H) 7.66 (d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.14 (d, 1H, J = 8.9 Hz) 6.93 (s, 1H) 6.74 (s, 2H) 4.45 (d, 2H, J = 5.5 Hz) 3.98 (t, 2H, J = 6.8 Hz) 3.91 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 1.7-1.9 (m, 2H) 1.3-1.5 (m, 4H) 0.88 (t, 3H, J = 7.0 Hz)	KBr 3350 3193 2954 1920 1668 1627 1528 1464	LCQ(-) 439 [M-H] (100)

表 2 5

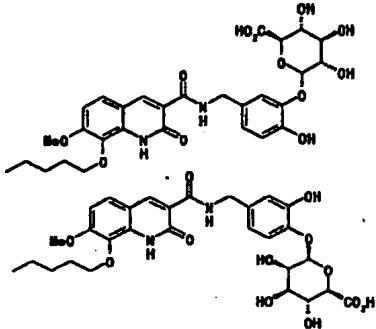
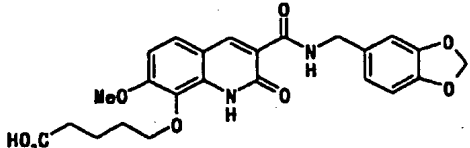
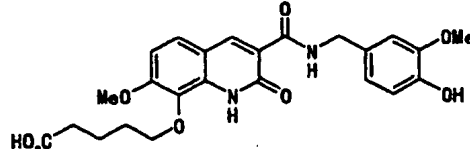
実施例化合物／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR $\text{cm}^{-1}$	MS
3-50  無色結晶 /	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 11.45, 11.39(s, 1H) 9.9-10.1(t, 1H) 8.79, 8.79(s, 1H) 6.6-6.8(bs, 1H) 7.64(d, 1H, J = 8.9Hz) 7.13(d, 1H, J = 8.9Hz) 6.7-7.1(m, 3H) 5.63, 5.57(bs, 1H) 5.22(bs, 1H), 4.8-4.9(m, 1H), 4.44(bd, 2H) 3.98(t, 2H, J = 6.9Hz) 3.93(s, 3H) 3.82(d, 1H, J = 9.5 Hz) 3.3-3.5(m, 4H) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.89(t, 3H, 7.2Hz)	KBr 3396 1666	FAB+ 603 [M+H] (100)
3-51  無色結晶 / 209~210	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 11.8(bs, 1H) 11.5(bs, 1H) 10.04(bt, 1H) 8.79(s, 1H) 7.70(d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.14(d, 1H, J = 8.9 Hz) 6.91(s, 1H) 6.86(d, 1H, J = 7.9 Hz) 6.82(d, 1H, J = 7.9 Hz) 5.98(s, 2H) 4.46(d, 2H, J = 5.9 Hz) 3.99(t, 2H, J = 6.5 Hz) 3.93(s, 3H) 2.27(t, 2H, J = 7.2 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.6-1.7(m, 2H)	KBr 3300 1730	LCQ(+) 469 [M+H] (100)
3-52  無色結晶 / 189~190	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 12.00(bs, 1H) 11.50(bs, 1H) 10.00(t, 1H, J = 5.7 Hz) 8.88(bs, 1H) 8.80(s, 1H) 7.70(d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.14(d, 1H, J = 8.9 Hz) 6.93(s, 1H) 6.74(s, 2H) 4.45(d, 2H, J = 5.7 Hz) 3.98(t, 2H, J = 6.6 Hz) 3.96(s, 3H) 3.75(s, 3H) 2.2-2.4(m, 2H) 1.7-1.8(m, 2H) 1.6-1.7(m, 2H)	KBr 3449 1707 1686 1626 1545 1499 1263	LCQ(+) 471 [M+H] (100)

表 2 6

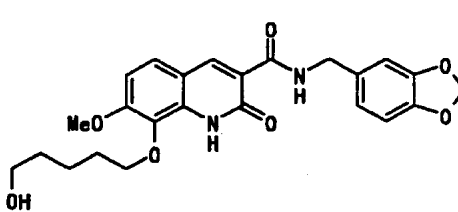
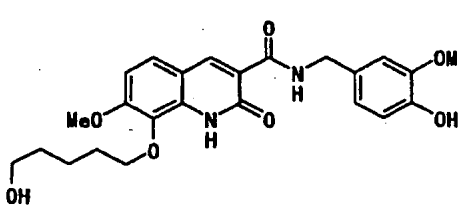
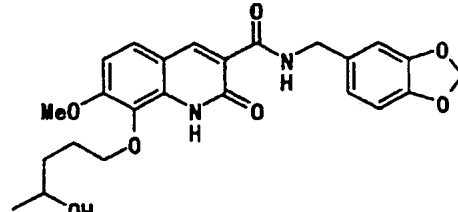
実施例化合物／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR m <sup>-1</sup>	MS
3-53  無色結晶 / 96~97	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 11.45(s, 1H) 10.04(t, 1H, J = 5.9 Hz) 8.79(s, 1H) 7.70(d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.14(d, 1H, J = 8.9 Hz) 6.91(s, 1H) 6.87(d, 1H, J = 7.9 Hz) 6.82(d, 1H, J = 7.9 Hz) 5.99(s, 2H) 4.47(d, 2H, J = 5.9 Hz) 4.36(t, 2H, J = 5.1 Hz) 3.98(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.93(s, 3H) 3.3-3.4(m, 2H) 1.7-1.8(m, 2H) 1.4-1.5(m, 4H)	KBr 3300 2900 1550	LCQ(+) 455 [M+H] (100)
3-54  無色不定形個体 /	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 11.46(s, 1H) 10.00(t, 1H, J = 5.7 Hz) 8.88(s, 1H) 8.80(s, 1H) 7.70(d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.14(d, 1H, J = 8.9 Hz) 6.93(s, 1H) 6.73(s, 2H) 4.45(d, 1H, J = 5.7 Hz) 4.36(t, 1H, J = 5.3 Hz) 3.98(t, 2H, J = 6.8 Hz) 3.93(s, 3H) 3.74(s, 3H) 3.3-3.5(m, 2H) 1.7-1.9(m, 2H) 1.4-1.6(m, 4H)	KBr 3392 1554 1260 1110 1038 801	LCQ(+) 457 [M+H] (100)
3-55  無色結晶 / 128~129	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 11.47(s, 1H), 10.04(t, 1H, J = 6.0 Hz) 8.79(s, 1H) 7.70(d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.14(d, 1H, J = 8.9 Hz) 6.91(d, 1H, J = 1.4 Hz) 6.87(d, 1H, J = 7.9 Hz) 6.82(dd, 1H, J = 7.9, 1.4 Hz), 5.99(s, 2H) 4.47(d, 2H, J = 6.0 Hz) 4.43(d, 1H, J = 4.7 Hz) 3.99(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.93(s, 3H) 3.6-3.7(m, 1H) 1.7-1.9(m, 2H) 1.4-1.5(m, 2H) 1.07(d, 3H, J = 6.2 Hz)	KBr 3397 2965 1672 1623 1544 1501 1260	LCQ(+) 455 [M+H] (100)



表 2 7

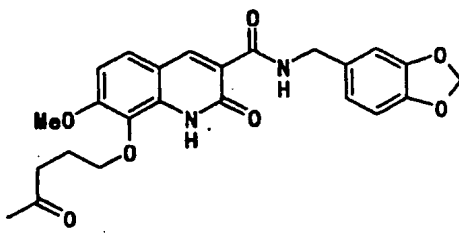
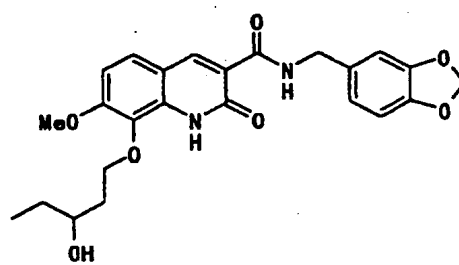
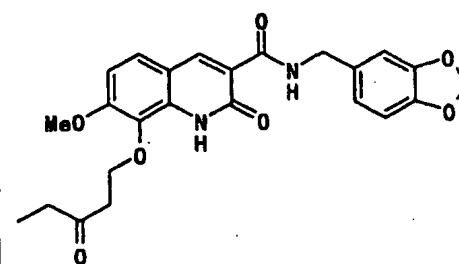
実施例化合物／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR m <sup>-1</sup>	MS
3-56  無色結晶 / 153~154	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 11.53(s, 1H) 10.04(t, 1H, J = 5.9 Hz) 8.79(s, 1H) 7.70(d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.14(d, 1H, J = 8.9 Hz) 6.91(s, 1H) 6.87(d, 1H, J = 7.9 Hz) 6.82(d, 1H, J = 7.9 Hz) 5.99(s, 2H) 4.47(d, 2H, J = 5.9 Hz) 3.96(t, 2H, J = 6.5 Hz) 3.92(s, 3H) 2.64(t, 2H, J = 7.2 Hz) 2.13(s, 3H) 1.9~2.0(m, 2H)	KBr 3290 2895 1707 1672 1621 1538 1440 1371	LCQ(+) 453 [M+H] (100)
3-57  無色結晶 / 118~119	DMSO-d <sub>6</sub> , 400MHz 11.55(s, 1H) 10.02(bt, 1H) 8.78(s, 1H) 7.69(d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.15(d, 1H, J = 8.9 Hz) 6.90(s, 1H) 6.87(d, 1H, J = 8.0 Hz) 6.82(d, 1H, J = 8.0 Hz) 5.98(s, 2H) 4.82(bs, 1H) 4.46(d, 2H, J = 5.8 Hz) 4.0~4.2(2H), 3.93(s, 3H), 3.58(bs, 1H) 1.8~2.0(m, 1H) 1.6~1.8(m, 1H) 1.4~1.5(m, 2H) 0.88(t, 3H, J = 7.4 Hz)	KBr 3438 1626 1110 1802	LCQ(+) 455 [M+H] (100)
3-58  無色結晶 / 148~149	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 11.31(s, 1H) 10.01(bt, 1H) 8.81(s, 1H) 7.74(d, 1H, J = 8.7 Hz) 7.15(d, 1H, J = 8.9 Hz) 6.92(d, 1H, J = 0.9 Hz) 6.85(d, 1H, J = 7.8 Hz) 6.82(dd, 1H, J = 7.8, 0.9 Hz) 5.99(s, 2H) 4.46(d, 2H, J = 5.7 Hz) 4.15(t, 2H, J = 6.0 Hz) 3.93(s, 3H) 3.01(t, 2H, J = 5.4 Hz) 2.55(q, 2H, 6.9 Hz) 0.97(t, 3H, J = 6.9 Hz)	KBr 3448 1676 1534 1259 1120 805	LCQ(+) 453 [M+H] (100)

表 2 8

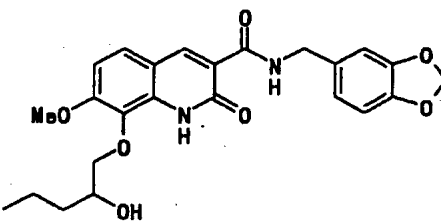
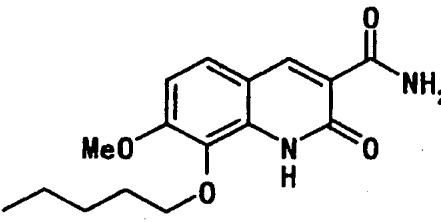
実施例化合物／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR m <sup>-1</sup>	MS
3-59  無色結晶 / 185~186	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 11.47 (s, 1H) 10.00 (t, 1H, J = 6.0 Hz) 8.81 (s, 1H) 7.73 (d, 1H, J = 8.7 Hz) 7.15 (d, 1H, J = 8.7 Hz) 6.90 (s, 1H) 6.87 (d, 1H, J = 7.8 Hz) 6.81 (d, 1H, J = 7.8 Hz) 5.99 (s, 2H) 5.65 (bd, 1H) 4.46 (d, 2H, J = 6.0 Hz) 4.07 (dd, 1H, J = 9.9, 2.1 Hz), 3.94 (s, 3H) 3.80 (bs, 1H) 3.6-3.7 (m, 1H) 1.3-1.5 (m, 4H) 0.89 (t, 3H, J = 6.6 Hz)	KBr 3404 1666 1545 1264	LCQ(+) 455 [M+H] (100)
3-60  無色結晶 / 198~199	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.36 (bs, 1H) 9.23 (s, 1H) 8.88 (s, 1H) 7.45 (d, 1H, 9.0 Hz) 6.94 (d, 1H, 9.0 Hz) 5.86 (bs, 1H) 4.14 (t, 2H, J = 7.2 Hz) 3.98 (s, 3H) 1.7-1.9 (m, 2H) 1.3-1.5 (m, 4H) 0.95 (t, 3H, J = 6.9 Hz)	KBr 3329 3163 2956 1687 1500 1370 1300	FAB+ 305 [M+H] (100)

表 2 9

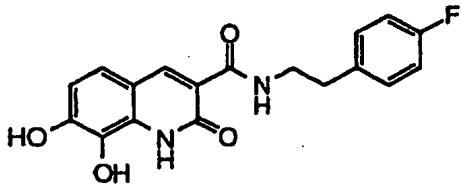
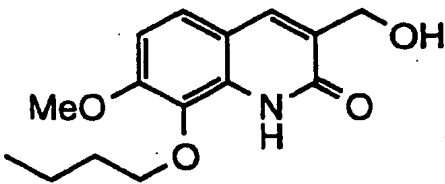
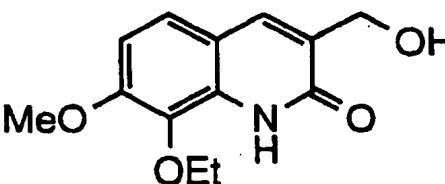
実施例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
4-1  淡黄色結晶 / 272-273	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 11.06(s, 1H) 10.30(s, 1H) 9.80(bt, 1H) 9.25(s, 1H) 8.65(s, 1H) 7.29(d, 1H, J = 8.6 Hz) 7.2-7.4(m, 2H) 7.1-7.2(m, 2H) 6.83(d, 1H, J = 8.6 Hz) 3.55(q, 2H, J = 7.2 Hz) 2.83(t, 2H, J = 7.2 Hz)	KBr 3236 1668 1510 1357 1220	FAB+ 343[M-H+] (100)
5-1  無色結晶 / 99-100	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.10 (br s, 1H) 7.65 (s, 1H) 7.26 (d, J=8.0 Hz, 1H) 6.86 (d, J=8.0 Hz, 1H) 4.65 (s, 2H) 4.13 (t, J=6.6 Hz, 2H) 3.95 (s, 3H) 1.80 (m, 2H) 1.50 (m, 2H) 0.99 (t, J=7.3 Hz, 3H)	KBr 3176 1651 1610 1509 1281 1111 1063	(fab+, NBA) 278 260 (fab-, NBA) 276 199
5-2  無色結晶 / 154-157	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.18(brs, 1H) 7.65(s, 1H) 7.26(d, 1H, J=8.4Hz) 6.87(d, 1H, J=8.7Hz) 4.65(s, 2H) 4.22(q, 2H, 6.9Hz) 3.95(s, 3H) 3.36(brs, 1H) 1.42(t, 3H, J=6.9Hz)	KBr 3434 1644 1510 1379 1283	

表 3 0

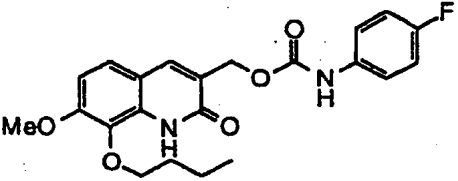
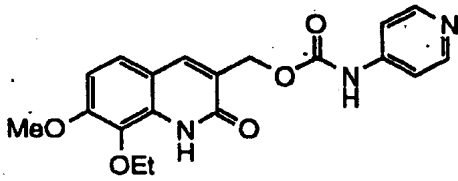
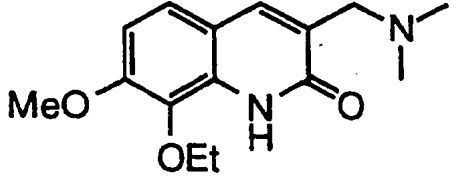
実施例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
6-1  無色結晶 / 164-165	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.05 (br s, 1H) 7.83 (s, 1H) 7.33 (dd, J=4.6, 8.9 Hz, 2H) 7.26 (d, J=8.8 Hz, 1H) 6.99 (t, J=8.8 Hz, 2H) 6.86 (br s, 1H) 6.85 (d, J=8.8 Hz, 1H) 5.21 (s, 2H) 4.11 (t, J=6.8 Hz, 2H) 3.94 (s, 3H) 1.79 (m, 2H) 1.50 (m, 2H) 0.99 (t, J=7.7 Hz, 3H)	KBr 3305 1706 1656 1611 1537 1509 1262 1219 1112 1077	(fab+, NBA) 415 260 (fab-, NBA) 413 276 199
6-2  無色結晶 / 205(dec.)	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 11.08 (brs, 1H) 10.27 (s, 1H) 8.39 (d, 2H, J=6.2 Hz) 7.94 (s, 1H) 7.44 (m, 3H) 7.02 (d, 1H, J=8.8 Hz) 5.06 (s, 2H) 4.05 (q, 2H, J=7.0 Hz) 3.89 (s, 3H) 1.31 (t, 3H, J=7.0 Hz)	KBr 2978 1745 1659 1609 1508 1251 1209	(FAB+) 370 (M+H+) (50)
7-1  無色結晶 / 134-136	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.03 (brs, 1H) 7.75 (s, 1H) 7.26 (d, 1H, J=8.8 Hz) 6.84 (d, 1H, J=8.8 Hz) 4.20 (q, 2H, J=7.0 Hz) 3.94 (s, 3H) 3.47 (s, 2H) 2.35 (s, 6H) 1.41 (t, 3H, J=7.0 Hz)	KBr 2773 1644 1605 1285 1109	FAB+ 277 (M+H+) (100)

表 3 1

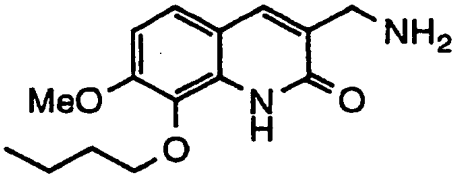
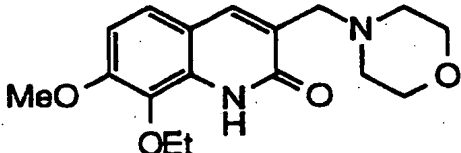
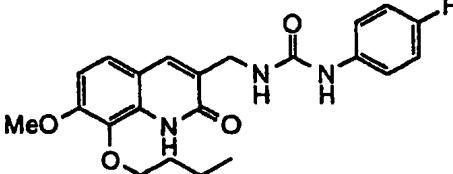
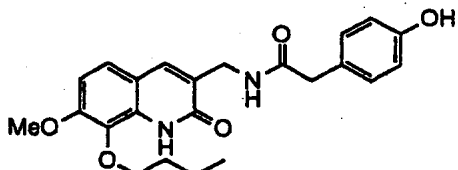
実施例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
7-2  無色結晶 /	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.00 (brs, 1H) 7.65 (s, 1H) 7.24 (d, J=8.7Hz) 6.83 (d, J=8.7 Hz, 1H) 4.12 (t, J=6.9 Hz, 2H) 3.93 (s, 3H) 3.82 (s, 2H) 1.80 (m, 2H) 1.80 (brs, 2H) 1.50 (m, 2H) 0.99 (t, J=7.3 Hz, 3H)		(fab+, NBA) 278 260  (fab-, NBA) 276 199
7-3  無色結晶 / 166-169	CDCl <sub>3</sub> , 300MHz 9.03(brs, 1H) 7.78(brs, 1H) 7.27(d, 1H, J=8.8Hz) 6.85(d, 1H, J=8.8Hz) 4.20(q, 2H, J=7.0Hz) 3.94(s, 3H) 3.78(t, 4H, 4.8Hz) 3.56(brs, 2H) 1.41(t, 3H, J=7.0Hz)	KBr 2968 1656 1611 1280 1115	FAB+ 319(M+H+) (100)
8-1  無色結晶 / 207-209	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 8.75 (br s, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.43-7.38 (m, 3H) 7.05 (t, J=8.9 Hz, 2H) 6.98 (d, J=8.9 Hz, 1H) 6.54 (br t, J=5.8 Hz, 1H) 4.04 (d, J=5.8 Hz, 2H) 3.98 (t, J=6.8 Hz, 2H) 3.87 (s, 3H) 1.75 (m, 2H) 1.41 (m, 2H) 0.93 (t, J=7.3 Hz, 3H)	KBr 3313 1659 1611 1577 1508 1281 1216 1113	

表 3 2

実施例番号／構造式／性状／融点 (°C)	<sup>1</sup> H NMR (δ) ppm	IR cm <sup>-1</sup>	MS
8-2  無色結晶 / 199-200	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 10.72 (br s, 1H) 9.24 (br s, 1H) 8.27 (t, J=5.9 Hz, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.11 (d, J=8.4 Hz, 2H) 6.97 (d, J=8.8 Hz, 1H) 6.71 (d, J=8.4 Hz, 2H) 4.07 (d, J=5.5 Hz, 2H) 3.97 (t, J=6.6 Hz, 2H) 3.87 (s, 3H) 3.38 (s, 2H) 1.74 (m, 2H) 1.41 (m, 2H) 0.92 (t, J=7.3 Hz, 3H)	KBr 3387 1648 1609 1509 1278 1260 1108	

## 薬理実験

## [1] Binding assay (in vitro)

標本としてCHO細胞に発現させたヒト中枢型カンナビノイドレセプター (human CB1-CHO、以下hCB1) 及びヒト末梢型カンナビノイドレセプター (human CB2-CHO、以下hCB2) の膜分画を用いた。丸底24穴プレートに標本 (hCB1:20 µg/mL、hCB2:5 µg/mL)、標識リガンド ([<sup>3</sup>H] Win55212-2、2 nM) 及び非標識Win55212-2又は被検物質を加え、30°Cで90分インキュベーションした。Assay bufferは、0.2% BSAを含む50 mM Tris-HBSSを用いた。インキュベーション終了後、フィルター (Packard, Unifilter 24 GF/B) でろ過し、乾燥させた後 scintillation solution (Packard, Microsint-20) を加え、サンプルの放射能を測定した (Packard, Top count A9912V)。非特異的結合は過剰量のWin55212-2 (10 µM) を加えることにより得、標識リガンドのみを加えて得た全結合から非特異的結合を差し引くことにより、特異的結合を算出した。被検物質はDMSOに溶解し、DMSOの最終濃度が0.1%になるようにした。結合した被検物質の、特異的結合に占める割合からIC<sub>50</sub>値を求め、これと [<sup>3</sup>

H] Win 55212-2のK<sub>d</sub>値から被検物質のK<sub>i</sub>値を算出した。また、被検物質の末梢型レセプターへの選択性を示す指標として、中枢型レセプターに対するK<sub>i</sub>値/末梢型レセプターに対するK<sub>i</sub>値(C/S)を求めた。結果を表33から36に示す。

表 3 3

実施例	K <sub>i</sub> 値 (nM)		
	中枢型レセプター (C)	末梢型レセプター (S)	C/S
1-2	3671	0.014	262202
1-4	1627	4.49	362
2-1	4330	8.90	487
2-2	3247	00.77	42172
2-4	905	0.032	28273
2-5	434	0.20	2170
2-6	770	0.13	5923
2-7	381	0.42	908
3-1	49	0.13±0.05	372
3-5	3436	0.087	39497
3-6	609	0.020	30472
3-7	72	0.48	150
3-8	81	0.019	4275

表 3 4

実施例	Ki 値 (nM)		
	中枢型レセプター (C)	末梢型レセプター (S)	C / S
3-14	131	0.33	396
3-15	249	0.016	15580
3-16	208	0.010	20805
3-17	199	0.23	867
3-18	1751	7.10	247
3-19	49	0.18	272
3-20	78	0.41	191
3-21	162	0.97	167
3-22	135	0.20	675
3-23	39	0.20	194
3-25	444	1.29	344
3-26	648	0.23	2817
3-27	336	0.021	15990



表 3 5

実施例	Ki 値 (nM)		
	中枢型レセプター (C)	末梢型レセプター (S)	C/S
3-30	168	0.090	1862
3-31	159	0.16	995
3-32	2398	0.036	66604
3-33	273	1.06	258
3-34	172	0.011	15672
3-35	409	0.053	7713
3-36	183	0.021	8695
3-37	78	0.75	104
3-38	935	0.085	11002
3-40	703	2.13	330
3-41	62	0.35	176
3-42	315	0.22	1430
3-43	864	0.043	20093

表 3 6

実施例	Ki 値 (nM)		
	中枢型レセプター (C)	末梢型レセプター (S)	C / S
3-44	193	0.18	1075
3-45	381	0.032	11902
3-46	228	0.026	8776
5-1	686	0.45	1525
5-2	122	0.055	2219
6-1	703	0.045	15612
6-2	437	0.034	12866
7-1	3643	0.17	21432
7-3	666	0.062	10735
8-1	440	0.44	1000
8-2	727	0.27	2692

## 〔2〕カラゲニン誘発足浮腫モデル (in vivo)

C57BL/6Jマウス(6~8週齢)を用いた。右足の投与前の容積を測定し(Unicom, Prethysumometer TK-101)、2時間後オリーブオイルに溶解した被検化合物を10ml/kgにて経口投与した。投与1時間後に生理食塩水に溶解した1%カラゲニン50 $\mu$ lを右足腫に内皮投与した。その3時間後右足の容積を測定し、投与前と比較した。結果を表37に示す。

表 3 7

実施例	ED <sub>50</sub> (mg/kg; p.o.)	実施例	ED <sub>50</sub> (mg/kg; p.o.)
3-5	<0.10	3-26	1.32
3-9	0.58	3-27	0.53
3-11	0.40	3-30	0.49
3-15	0.41	3-37	0.63
3-17	1.39	3-38	2.24
3-22	0.76	3-40	1.13

〔3〕本発明の化合物は、ラットタウロコール膵炎モデルを用いた実験において、膵臓での炎症及び出血を有意に抑制することが示された。

以下に製剤例を挙げるが、これに限定されるものではない。

#### 製剤例

- (a) 実施例 1-1 の化合物 10 g
- (b) 乳糖 50 g
- (c) トウモロコシデンプン 15 g
- (d) カルボキシメチルセルロースナトリウム 44 g
- (e) ステアリン酸マグネシウム 1 g

(a)、(b)、(c) の全量、及び (d) の 30 g を水で練合し、真空乾燥後、製粒を行う。この製粒末に 14 g の (d) 及び 1 g の (e) を混合し、打錠機で錠剤とすることにより、1錠あたり 10 mg の (a) を含有する錠剤 1000 個を製造する。

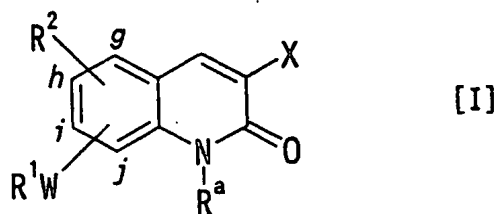
#### 産業上の利用の可能性

本発明の化合物〔I〕及びその医薬上許容される塩は、カンナビノイドレセプ

ター、特に末梢型レセプターに選択的に作用し、中枢系の副作用が少なく、かつ優れた免疫調節作用、抗炎症作用及び抗アレルギー作用を有する。よって、カンナビノイドレセプター（特に末梢型カンナビノイドレセプター）調節剤、免疫調節剤、自己免疫疾患治療剤、抗炎症剤及び抗アレルギー剤として有用である。

## 請求の範囲

1. 下記一般式 [I] で表される 2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター調節剤。



〔式中、Wは $-O-$ 、 $-S(O)_t-$ 、 $-CR^3R^4-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-NR^5CO-$ 、 $-CONR^5-$ 、 $-COO-$ 又は $-OCO-$ （式中、 $R^3$ 及び $R^4$ は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを、 $R^5$ は水素原子又はアルキルを、 $t$ は0又は1乃至2の整数を示す。）を示し、

$R^1$ は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示し、当該 $R^1$ における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく、水素原子及びアルキルを除く各基はアルキルで置換されていてもよく、

$R^2$ は水素原子、アルキル、 $-OR^6$ （式中、 $R^6$ は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示す。）、 $-NR^7R^8$ （式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は同一又は異なってそれぞれ水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示すか、又は $R^7$ と $R^8$ が隣接する窒素原子と一緒にあってヘテロアリールを形成しても

よい。)、又は $-(CH_2)_u-S(O)_uR^9$  (式中、 $R^9$ は水素原子、アルキル、アルケニル又はアルキニルを、 $u$ 及び $u'$ はそれぞれ独立して0又は1乃至2の整数を示す。)を示し、当該 $R^2$ における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく、水素原子及びアルキルを除く各基はアルキルで置換されていてもよく、

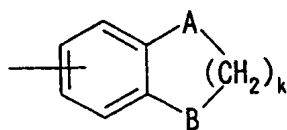
$R^a$ は水素原子又はアルキルを示し、

$X$ は $-COOR^b$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^e-(Alk^a)_r-R$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=Y)-NR^d-(Alk^b)_s-R$ 、 $-(CH_2)_q-NR^e-C(=Z)-(NR^f)_w-(Alk^c)_v-R$ 、 $-(CH_2)_p-OH$ 又は $-(CH_2)_q-NR^eR^{e'}$

{式中、 $R^b$ 、 $R^e$ 、 $R^d$ 、 $R^f$ はそれぞれ独立して水素原子又はアルキルを示し、 $R^e$ 及び $R^{e'}$ はそれぞれ独立して水素原子又はアルキルを示すか、又は $R^e$ と $R^{e'}$ が隣接する窒素原子と一緒にあってヘテロアリアルを形成してもよく、

$Alk^a$ 、 $Alk^b$ 及び $Alk^c$ はそれぞれ独立してアルキレン又はアルケニレンを示し、当該アルキレン及びアルケニレンはそれぞれ、水酸基、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキル (当該アルキルは、水酸基、アルコキシ又はアルキルチオで置換されていてもよい。) 又は $-CONR^{10}R^{11}$  (式中、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを示すか、又は $R^{10}$ と $R^{11}$ が隣接する窒素原子と一緒にあってヘテロアリアルを形成してもよい。) で置換されていてもよく、

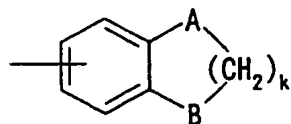
$R$ はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ベンゼン縮合シクロアルキル又は



(式中、A及びBはそれぞれ独立して酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を示し、kは1乃至3の整数を示す。)を示し、当該アリール及びヘテロアリールはそれぞれ、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラルキルオキシ、ピリジル、ピペリジノ、カルボキシル、アルコシカルボニル、アシルアミノ、アミノカルボニル、シアノ又はグルクロン酸残基で置換されていてもよく、当該シクロアルキルは水酸基、アルコキシ又は=Oで置換されていてもよく、当該ベンゼン縮合シクロアルキルは水酸基又はアルコキシで置換されていてもよく、

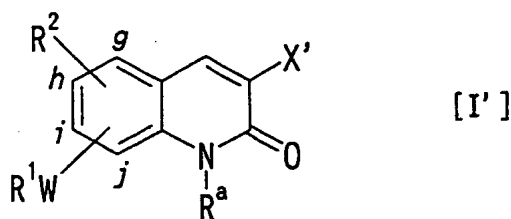
r、s、v及びwはそれぞれ独立して0又は1を示し、Y及びZはそれぞれ独立して窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を示し、p及びqはそれぞれ独立して1乃至4の整数を示す。}を示す。]

2. Wが-O-であり、R<sup>1</sup>が水素原子又はアルキル(当該アルキルは前記の通りである。)であり、R<sup>2</sup>が-OR<sup>6</sup>(R<sup>6</sup>は前記の通りである。)であり、Rがアリール、ヘテロアリール又は



(ここで、アリール、ヘテロアリール、式中の各記号は前記の通りである。)である請求項1記載の2-オキシキノリン化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター調節剤。

3. 下記一般式[I']で表される2-オキシキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。



〔式中、Wは $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-$ 、 $-\text{CR}^3\text{R}^4-$ 、 $-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{NR}^5\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^5-$ 、 $-\text{COO}-$ 又は $-\text{OCO}-$ （式中、 $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを、 $\text{R}^5$ は水素原子又はアルキルを、 $t$ は0又は1乃至2の整数を示す。）を示し、

$\text{R}^1$ は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示し、当該 $\text{R}^1$ における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、カルボキシ、アルコシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく、水素原子及びアルキルを除く各基はアルキルで置換されていてもよく、

$\text{R}^2$ は水素原子、アルキル、 $-\text{OR}^6$ （式中、 $\text{R}^6$ は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示す。）、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ （式中、 $\text{R}^7$ 及び $\text{R}^8$ は同一又は異なってそれぞれ水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示すか、又は $\text{R}^7$ と $\text{R}^8$ が隣接する窒素原子と一緒になってヘテロアリールを形成してもよい。）、又は $-(\text{CH}_2)_u-\text{S}(\text{O})_{u'}\text{R}^9$ （式中、 $\text{R}^9$ は水素原子、アルキル、アルケニル又はアルキニルを、 $u$ 及び $u'$ はそれぞれ独立して0又は1乃至2の整数を示す。）を示し、当該 $\text{R}^2$ における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコシカルボニル、アシル、アシ



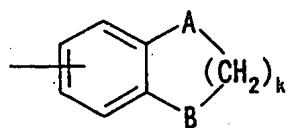
ルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく、水素原子及びアルキルを除く各基はアルキルで置換されていてもよく、

$R^a$ は水素原子又はアルキルを示し、

$X'$  は  $-\text{CONR}^c-(\text{Alk}^a)_f-\text{R}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{OC}(=\text{Y})-\text{NR}^d-(\text{Alk}^b)_g-\text{R}$  又は  $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^e-\text{C}(=\text{Z})-(\text{NR}^f)_w-(\text{Alk}^c)_v-\text{R}$

{式中、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 及び $R^f$ はそれぞれ独立して水素原子又はアルキルを示し、 $\text{Alk}^a$ 、 $\text{Alk}^b$ 及び $\text{Alk}^c$ はそれぞれ独立してアルキレン又はアルケニレンを示し、当該アルキレン及びアルケニレンはそれぞれ、水酸基、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキル（当該アルキルは、水酸基、アルコキシ又はアルキルチオで置換されていてもよい。）又は  $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ （式中、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを示すか、又は $R^{10}$ と $R^{11}$ が隣接する窒素原子と一緒にあってヘテロアリアルを形成してもよい。）で置換されていてもよく、

$R$ はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ベンゼン縮合シクロアルキル又は



（式中、 $A$ 及び $B$ はそれぞれ独立して酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を示し、 $k$ は1乃至3の整数を示す。）を示し、当該アリール及びヘテロアリールはそれぞれ、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラルキルオキシ、ピリジル、ピペリジノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、アミノカルボニル、シアノ又はグルクロン酸残基で置換されていてもよく、当該シクロアルキルは水酸基、アルコキ

シ又は=Oで置換されていてもよく、当該ベンゼン縮合シクロアルキルは水酸基又はアルコキシで置換されていてもよく、

r、s、v及びwはそれぞれ独立して0又は1を示し、Y及びZはそれぞれ独立して窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を示し、p及びqはそれぞれ独立して1乃至4の整数を示す。}を示す。]

ただし、

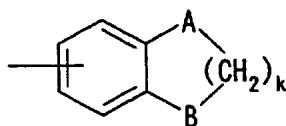
(a)  $R^2$ が水素原子であるとき、 $WR^1$ は2-オキソキノリンのj位に置換するもとし、

(b) 1,2-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-2-オキソ-N-(フェニルメチル)-3-キノリンカルボキサミド及びN-(1,2-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-2-オキソ-3-キノリル)ベンズアミドを除く。

4.  $X'$ が $-\text{CONR}^c-(\text{Alk}^a)_r-\text{R}$ である請求項3記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

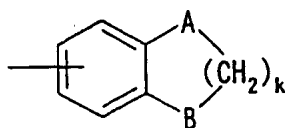
5.  $X'$ が $-(\text{CH}_2)_p-\text{OC}(=\text{Y})-\text{NR}^d-(\text{Alk}^b)_s-\text{R}$ 又は $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^e-\text{C}(=\text{Z})-(\text{NR}^f)_w-(\text{Alk}^c)_v-\text{R}$ である請求項3記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

6. Rがアリール、ヘテロアリール又は



(ここでアリール、ヘテロアリール、式中の各記号は前記の通りである。)である請求項3乃至5記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

7. Rが



(式中、各記号は前記の通りである。)である請求項3乃至5記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

8. Wが-O-であり、 $R^2$ が $-OR^6$  (ここで、 $R^6$ が水素原子又はアルキルである。)である請求項3乃至7記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

9.  $WR^1$ の置換位置がベンゼン環状のj位であり、 $R^2$ の置換位置がベンゼン環状のi位である請求項3乃至8記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

10.  $Alk^a$ がアルキレンであり、 $r=1$ である請求項3、4又は6乃至9記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

11. 7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-アミノフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノフェニル) アミド 塩酸塩、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-ピリジルメチル) アミド、

7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ビペリジノエチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-モルホリノエチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3-ビリジルメチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ビリジルメチル) アミド、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-フェニルエチル) アミド、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ビリジン-4-イルエチル) アミド、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ビリジン-4-イルエチル) アミド 塩酸塩、8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(2-フルオロフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(3-フルオロフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-クロロフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-フェニルエチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-メチルベンジル) アミ

ド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-フルオロベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル)エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-フェニルエチル) アミド、7, 8-ジメトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル)エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル)エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-モルホリノエチル) アミド、8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル)エチル] アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-モルホリノエチル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロ

キノリン-3-カルボン酸 (4-ビリジルメチル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-フルオロベンジル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル] アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-モルホリノエチル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、7, 8-ジベンチルオキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド、8-ヒドロキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-ジヒドロキシベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル) アミド、1-O-{2-ヒドロキシ-5-[(7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリル) カルボニルアミノメチル] フェニル} グルコシド ウロン酸 及び 1-O-{2-ヒドロキシ-4-[(7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリル) カルボニルアミノメチル] フェニル} グルコシド ウロン酸、5-[7-メトキシ-3-{(3, 4-メチレンジオキシベンジル) カルバモイル}-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-8-キノリル

オキシ] ペンタン酸、5-[7-メトキシ-3-{(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル) カルバモイル}-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-8-キノリルオキシ] ペンタン酸、8-(5-ヒドロキシベンチルオキシ)-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、8-(5-ヒドロキシベンチルオキシ)-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル) アミド、8-(4-ヒドロキシベンチルオキシ)-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-(4-オキソベンチルオキシ)-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、8-(3-ヒドロキシベンチルオキシ)-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-(3-オキソベンチルオキシ)-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、8-(2-ヒドロキシベンチルオキシ)-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、7, 8-ジヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド、8-ブトキシ-3-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン、8-エトキシ-3-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン、N-(4-フルオロフェニル) カルバミン酸 (8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) メチルエステル、N-ピリジン-4-イルカルバミン酸 (8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) メチルエステル、3-ジメチルアミノメチル-8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン、8-ブトキシ-3-アミノ

メチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン、8-エトキシ-7-メトキシ-3-モルホリノメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン、N-[(8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)メチル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア及びN-[(8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)メチル]-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドからなる群より選ばれる請求項3乃至10記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

12. 7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル、7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル及び1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステルからなる群より選ばれる2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

13. 7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸及び1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸からなる群より選ばれる2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

14. 7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキ



ノリン-3-カルボキサミド又はその医薬上許容される塩。

15. 請求項3乃至14のいずれかに記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる医薬組成物。

16. 請求項3乃至14のいずれかに記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター調節剤。

17. 末梢型カンナビノイドレセプターに選択的に作用する請求項3乃至14のいずれかに記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる末梢型カンナビノイドレセプター調節剤。

18. 免疫調整剤、自己免疫疾患治療剤、抗アレルギー剤及び抗炎症剤である請求項3乃至14のいずれかに記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

19. 抗炎症剤である請求項3乃至14のいずれかに記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

20. 請求項1または2記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる抗炎症剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/07398

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D215/48, 401/12, 405/12, C07H15/203,  
A61K31/47, 31/4709, 31/5355, 31/706,  
A61P37/02, 37/08, 29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D215/48, 401/12, 405/12, C07H15/203

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN)  
REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EL-KERDAWY, M., et al., "Preparation of Alkoxyquinoline Derivatives and Their Evaluation as Potential Central Nervous System", Journal of Pharmaceutical Sciences, 73(11), 1652-3 (1984), Table I	3, 4, 6, 8, 10, 15
A		1, 2, 5, 7, 9, 11-14, 16-20
A	EP, 148623, A (Pfizer Cor.), 17 July, 1985 (17.07.85) & US, 4710507, A & ZA, 8409925, A & JP, 60-156687, A & HU, 36472, A & SU, 1407397, A	1-20
A	DE, 3134780, A (Hoechst A.G.), 10 March, 1983 (10.03.83) & EP, 73507, A & JP, 58-46068, A & ZA, 8206391, A & US, 4542139, A	1-20
PX	WO, 99/2499, A1 (JAPAN TOBACCO INC.), 21 January, 1999 (21.01.99) & AU, 9881279, A & JP, 11-80124, A	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
07 April, 2000 (07.04.00)

Date of mailing of the international search report  
18 April, 2000 (18.04.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/07398

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D215/48, 401/12, 405/12, C07H15/203,  
A61K31/47, 31/4709, 31/5355, 31/706,  
A61P37/02, 37/08, 29/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D215/48, 401/12, 405/12, C07H15/203

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)  
REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EL-KERDAWY, M., et al., "Preparation of Alkoxyquinoline Derivatives and Their Evaluation as Potential Central Nervous System", Journal of Pharmaceutical Sciences, 73(11), 1652-3(1984), Table I	3, 4, 6, 8, 10, 15
A		1, 2, 5, 7, 9, 11-14, 16-20
A	EP, 148623, A (Pfizer Cor.), 17. 7月. 1985 (17. 07. 85) &US, 4710507, A &ZA, 8409925, A &JP, 60-156687, A &HU, 36472, A &SU, 1407397, A	1-20

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 04. 00

国際調査報告の発送日

18.04.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星野 紹英 印

4P

8217

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	DE, 3134780, A (Hoechst A. G.), 10. 3月. 1983 (10. 03. 83) &EP, 73507, A &JP, 58-46068, A &ZA, 8206391, A &US, 4542139, A	1-20
PX	WO, 99/2499, A1 (日本たばこ産業株式会社), 21. 1月. 1999 (21. 01. 99) &AU, 9881279, A &JP, 11-80124, A	1-20